



ISSN: 2595-1661

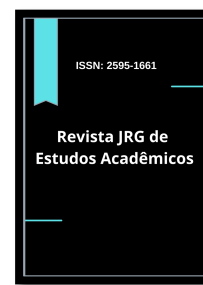
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

# Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



## Aspectos neurológicos e neuroquímicos do transtorno de ansiedade: uma revisão integrativa da literatura

Neurological and Neurochemical Aspects of Anxiety Disorder: An Integrative Literature Review

DOI: 10.55892/jrg.v9i20.3411

ARK: 57118/JRG.v9i20.3411

Recebido: 23/05/2026 | Aceito: 25/05/2026 | Publicado *on-line*: 26/05/2026

### Carina Rezende Gaspar<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0009-0002-3604-6046>

<http://lattes.cnpq.br/5342729900148299>

Universidade de Saúdes Médicas Afya Bragança, Pará, Brasil

E-mail: carianagaspar@hotmail.com

### Daniele Salgado de Sousa<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0009-0002-3604-6046>

<http://lattes.cnpq.br/5342729900148299>

Universidade de Saúdes Médicas Afya Bragança, Pará, Brasil

E-mail: daniele.sousa@afya.com.br

### Diego Simeone Ferreira da Silva<sup>3</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-0190-6659>

<http://lattes.cnpq.br/2647483416558959>

Universidade de Saúdes Médicas Afya Bragança, Pará, Brasil

E-mail: diegosimeone.bio@gmail.com

### Marlan Gomes Silva<sup>4</sup>

<https://orcid.org/0009-0006-4258-312X>

<http://lattes.cnpq.br/5342729900148299>

Universidade de Saúdes Médicas Afya Bragança, Pará, Brasil

E-mail: med.marlangomes@gmail.com



## Resumo

Os transtornos de ansiedade configuram atualmente um dos principais problemas de saúde mental no mundo, apresentando elevada prevalência e impacto significativo na qualidade de vida, no funcionamento social e na saúde física dos indivíduos acometidos. Nesse contexto, estudos recentes têm demonstrado que a ansiedade não se restringe apenas a manifestações emocionais ou comportamentais, mas envolve alterações complexas em circuitos cerebrais, neurotransmissores, mecanismos neuroendócrinos e

<sup>1</sup> Graduada em Enfermagem, com experiência na área assistencial e atuação como enfermeira. Atualmente também é acadêmica de Medicina, integrando conhecimentos da enfermagem e da formação médica. Possui experiência prática em assistência em saúde e cuidado ao paciente.

<sup>2</sup> Graduada em Ciências Naturais com habilitação em Biologia, mestre em Biotecnologia e doutora em Biologia Evolutiva e do Desenvolvimento. Atua nas áreas de Fisiologia, Bioquímica, Genética, Histologia e Biologia Celular e Molecular. Possui experiência em pesquisa, docência e modelagem molecular de sistemas biológicos.

<sup>3</sup> Graduado em Ciências Biológicas, mestre em Ecologia e Socioambiental e doutor em Biologia Ambiental. Possui experiência em ecologia aquática, epidemiologia, bioestatística, saúde pública e linguagem estatística R. Atua como professor e pesquisador nas áreas de mudanças climáticas, epidemiologia ambiental e análise de dados em saúde pública.

<sup>4</sup> Graduado em Licenciatura Plena em Biologia, atualmente acadêmico de Medicina. Possui experiência na área da educação e interesse nas ciências da saúde, integrando conhecimentos biológicos e médicos.



processos genéticos e epigenéticos. Este estudo teve como objetivo identificar e analisar evidências científicas recentes sobre alterações neurológicas, neurofuncionais e neuroquímicas associadas aos transtornos de ansiedade, com ênfase na síntese do conhecimento atual e na indicação de lacunas para novas investigações. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, organizada pelo modelo PICO e orientada por fluxo adaptado do PRISMA 2020, com apoio da lógica PRISMA-S. As buscas foram realizadas nas bases SciELO, LILACS/BVS e PubMed/MEDLINE, considerando publicações entre 2020 e 2025, estudos primários e sínteses secundárias relacionados a neuroimagem, conectividade funcional, neurotransmissores, biomarcadores, genética, epigenética e neuromodulação. Foram identificados 71 registros, dos quais 5 compuseram o corpus final, sendo 2 estudos primários e 3 sínteses secundárias. Os achados concentraram-se no transtorno do pânico, indicando ativação da amígdala e do giro frontal inferior, alterações na conectividade da ínsula e participação de GABA, serotonina, glutamato, orexina, eixo HPA, BDNF, IL-6, leptina, lactato e fatores genéticos ou epigenéticos. Conclui-se que os transtornos de ansiedade demandam leitura integrada entre cérebro, corpo e regulação molecular, sem biomarcador único para diagnóstico ou tratamento, exigindo pesquisas primárias com amostras maiores e protocolos multimodais.

**Palavras-chave:** Transtornos de Ansiedade; Neurobiologia; Neuroquímica; Neuroimagem; Transtorno do Pânico; Biomarcadores.

### **Abstract**

*Anxiety disorders currently constitute one of the major mental health problems worldwide, presenting high prevalence and significant impact on individuals' quality of life, social functioning, and physical health. In this context, recent studies have demonstrated that anxiety is not restricted to emotional or behavioral manifestations, but also involves complex alterations in brain circuits, neurotransmitters, neuroendocrine mechanisms, as well as genetic and epigenetic processes. This study aimed to identify and analyze recent scientific evidence on neurological, neurofunctional, and neurochemical alterations associated with anxiety disorders, with emphasis on synthesizing current knowledge and identifying gaps for future investigations. This is an integrative literature review, organized according to the PICO model and guided by an adapted PRISMA 2020 flowchart, supported by PRISMA-S logic. Searches were conducted in the SciELO, LILACS/BVS, and PubMed/MEDLINE databases, considering publications between 2020 and 2025, including primary studies and secondary syntheses related to neuroimaging, functional connectivity, neurotransmitters, biomarkers, genetics, epigenetics, and neuromodulation. A total of 71 records were identified, of which 5 composed the final corpus, including 2 primary studies and 3 secondary syntheses. The findings focused on panic disorder, indicating activation of the amygdala and inferior frontal gyrus, alterations in insular connectivity, and the involvement of GABA, serotonin, glutamate, orexin, the HPA axis, BDNF, IL-6, leptin, lactate, and genetic or epigenetic factors. It is concluded that anxiety disorders require an integrated understanding of the brain, body, and molecular regulation, with no single biomarker available for diagnosis or treatment, highlighting the need for primary research with larger samples and multimodal protocols.*

**Keywords:** Anxiety Disorders; Neurobiology; Neurochemistry; Neuroimaging; Panic Disorder; Biomarkers.



## 1. INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade são considerados as doenças mentais mais comuns no mundo. Em 2021, cerca de 4,4% da população global sofria com algum tipo de transtorno de ansiedade, o que corresponde a aproximadamente 359 milhões de pessoas, o que torna os transtornos de ansiedade o grupo de transtornos mentais de maior ocorrência mundial (Carga Global de Doenças, 2024).

Nesse contexto, o Plano de Ação em Saúde Mental 2013–2030 da Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe estratégias voltadas para a ampliação ao acesso a intervenções apropriadas, abordando o transtorno de ansiedade generalizada, bem como o transtorno do pânico, como condições prioritárias (Organização Mundial da Saúde, 2021).

A ansiedade é compreendida como uma resposta complexa a ameaças que pode se expressar como uma reação emocional adaptativa, quanto como reação emocional adaptativa quanto como sintoma presente em diferentes transtornos psiquiátricos (Dalgalarondo, 2019; Sadock *et al.*, 2016). Em termos fisiológicos, a ansiedade começa com a percepção de estímulos ameaçadores, os quais são processados pelo sistema nervoso central (SNC) como sinal de perigo (Frota *et al.*, 2022).

Esse mecanismo ativa circuitos corticolímbicos responsáveis pela integração de informações sensoriais, memória emocional e controle executivo, mediando respostas cognitivas, autonômicas e comportamentais (Leichsenring; Heim; Steinert; 2023).

A reatividade límbica é regulada por mecanismos de controle top-down, mediados principalmente pelo córtex pré-frontal medial, ventromedial, dorsolateral e pelo córtex cingulado anterior. Essas regiões estabelecem conectividade glutamatérgica bidirecional com o complexo basolateral da amígdala (BLA), sendo frequentemente coativadas diante de estímulos emocionalmente negativos (Rempel, 2023).

Estudos de neuroimagem demonstram alterações funcionais no córtex pré-frontal medial em indivíduos com transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático, especialmente em processos relacionados à regulação voluntária da reatividade emocional (Hathaway; Newton, 2023).

Diversos neurotransmissores e neuromoduladores participam da regulação da ansiedade nos circuitos amigdalares, como a serotonina, peptídeos opioides, endocanabinoides, neuropeptídeo Y, ocitocina e hormônio liberador de corticotropina (CRH) (Bamalan; Moore; Khalili, 2025; Hermes, 2024; Shen *et al.*, 2024).

Funcionalmente, esses sistemas neuroquímicos podem exercer efeitos ansiogênicos ou ansiolíticos, dependendo do circuito neural envolvido e do subtipo de receptor ativado (Kojima *et al.*, 2022).

Além disso, os transtornos de ansiedade resultam da interação entre predisposições genéticas, mecanismos epigenéticos e exposições ambientais ao longo do desenvolvimento (Szuhany; Simon, 2022).

Em neuroquímica, evidências demonstram alterações em múltiplos sistemas, tais como o serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamatérgico (Zhang *et al.*, 2024; Mertens *et al.*, 2023). A hipoatividade serotoninérgica associa-se à desregulação do humor e ansiedade antecipatória, enquanto a hiperatividade noradrenérgica relaciona-se a sintomas autonômicos e estados de hiperalerta. Paralelamente, o desequilíbrio entre GABA e glutamato contribui para alterações na excitabilidade cortical, consolidação de memórias aversivas e manutenção de circuitos ansiosos (Leichsenring; Heim; Steinert, 2023; Johnstone *et al.*, 2024).

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central,



participa diretamente da plasticidade sináptica e da consolidação de memórias aversivas. Essas informações apoiam mais evidências sobre a contribuição do desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade (Elsaid *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023).

Evidências recentes também destacam o papel dos correlatos neurodesenvolvimentais e dos mecanismos epigenéticos. Experiências adversas precoces, estresse crônico, desnutrição gestacional e privação de cuidados podem desencadear modificações epigenéticas capazes de alterar a expressão gênica, influenciando o desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro e aumentando a vulnerabilidade aos transtornos de ansiedade (Silva, 2024; Araújo *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços em neuroimagem, neuroquímica e genética relacionados aos transtornos de ansiedade, os achados ainda apresentam heterogeneidade quanto aos subtipos diagnósticos, faixa etária, presença de comorbidades e metodologias empregadas nos estudos (Zhang *et al.*, 2024; Mertens *et al.*, 2023; Hathaway; Newton, 2023). Essa variabilidade dificulta a consolidação de marcadores neurobiológicos aplicáveis à prática clínica e limita a integração dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos diferentes quadros ansiosos.

Dessa forma, este estudo busca reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca das alterações neurológicas e neuroquímicas associadas aos transtornos de ansiedade, visando integrar o conhecimento contemporâneo sobre seus mecanismos fisiopatológicos, identificar lacunas na literatura e contribuir para o aprimoramento de futuras investigações e estratégias terapêuticas individualizadas.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Identificar as evidências científicas disponíveis sobre alterações neurológicas e neuroquímicas em pessoas com transtorno de ansiedade, de modo a sintetizar o conhecimento atual e apontar lacunas para futuras investigações.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- i. Mapear os estudos publicados entre 2020 e 2025 que descrevem alterações neurológicas (estruturais ou funcionais) em indivíduos com diagnóstico clínico de transtorno de ansiedade, considerando diferentes subtipos e metodologias de avaliação;
- ii. Caracterizar as principais alterações neuroquímicas reportadas nesses estudos, incluindo variações em neurotransmissores, receptores e marcadores metabólicos relacionados ao transtorno;
- iii. Avaliar o nível de evidência e a qualidade metodológica das pesquisas selecionadas, identificando convergências, divergências e lacunas do conhecimento que possam orientar novas abordagens clínicas e científica.

## 3. METODOLOGIA

### 3.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, voltada à identificação, organização e síntese de evidências sobre mudanças neurológicas, neurofuncionais e neuroquímicas associadas aos transtornos de ansiedade.

A estrutura da pergunta-problema foi organizada com base no modelo PICO, no qual a população correspondeu a pessoas com transtornos de ansiedade, o interesse correspondeu a alterações neurológicas, neurofuncionais, neuroquímicas,



neuroendócrinas, eletrofisiológicas, genéticas ou biomoleculares, o comparador não foi obrigatório, e o desfecho correspondeu às evidências disponíveis sobre alterações neurobiológicas relacionadas aos transtornos de ansiedade. A pergunta orientadora, portanto, foi mantida nos seguintes termos: quais evidências estão disponíveis na literatura científica sobre mudanças neurológicas e neuroquímicas em transtornos de ansiedade?

A revisão executou as etapas de busca, organização, duplicação, triagem, leitura de texto completo e extração de dados, o intervalo final adotado foi de 2020 a 2025. Foi orientada por fluxo adaptado do PRISMA 2020, com apoio da lógica do PRISMA-S para a documentação das estratégias de busca. O uso do fluxo adaptado decorre da natureza integrativa do estudo, pois o corpus passou a aceitar publicações secundárias e textos de síntese, não apenas estudos primários. Essa alteração foi registrada como adaptação metodológica, preservando a rastreabilidade das etapas anteriores.

### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas foram realizadas nas bases SciELO, LILACS/BVS e PubMed/MEDLINE, selecionadas por reunirem literatura em ciências da saúde, neuropsiquiatria, psiquiatria clínica, neuroimagem, neurociências e produção latino-americana. A etapa operacional partiu de descritores controlados e termos livres: “transtornos de ansiedade”, “transtorno de ansiedade generalizada”, “transtorno do pânico”, “ansiedade social”, “fobia específica”, “agorafobia”, “ansiedade de separação”, “neuroimagem”, “ressonância magnética”, “conectividade funcional”, “EEG”, “PET”, “SPECT”, “neurotransmissores”, “neuroquímica”, “amígdala”, “hipocampo”, “ínsula”, “córtex pré-frontal”, “córtex cingulado anterior”, “substância cinzenta”, “substância branca”, “GABA”, “serotonina”, “dopamina”, “glutamato”, “cortisol”, “BDNF”, “citocinas” e “eixo HPA”.

As estratégias foram adaptadas conforme a sintaxe de cada base. Na SciELO, foram usadas buscas fracionadas, pois a plataforma se comporta melhor com expressões menores e combinadas por blocos. Na LILACS/BVS, a estratégia foi multilíngue e utilizou termos em português, inglês e espanhol.

No PubMed, a estratégia previa descritores MeSH, termos livres e filtro temporal por data de publicação. A documentação operacional registrou a necessidade de preservar string, base, plataforma, data, filtros, número de registros, formato de exportação e observações da busca. A primeira estratégia aplicada na SciELO foi registrada da seguinte forma: ( "transtornos de ansiedade" OR "transtorno de ansiedade generalizado" OR "anxiety disorders" OR "generalized anxiety disorder" OR "generalised anxiety disorder" OR "trastornos de ansiedad" OR "trastorno de ansiedad generalizada") AND ( neuroquimica OR neuroquímica OR neurochemical OR neurochemistry OR neurotransmissores OR neurotransmitters OR neuroimagem OR neuroimaging OR neuroimagen OR "ressonancia magnetica" OR "ressonância magnética" OR "magnetic resonance imaging" OR "conectividade funcional" OR "functional connectivity" OR "brain chemistry"). A segunda estratégia aplicada na SciELO concentrou subtipos clínicos de ansiedade, especialmente transtorno do pânico, ansiedade social, fobia específica, agorafobia e ansiedade de separação, combinados com termos de neuroimagem e marcadores neurobiológicos: ("transtorno do panico" OR "transtorno do pânico" OR "panic disorder" OR "fobia social" OR "ansiedade social" OR "social anxiety" OR "social phobia" OR "fobia especifica" OR "fobia específica" OR "specific phobia" OR agorafobia OR agoraphobia OR "ansiedade de separacao" OR



"ansiedade de separação" OR "separation anxiety") AND ( neuroquímica OR neuroquímica OR neurochemical OR neurotransmissores OR neurotransmitters OR neuroimagem OR neuroimaging OR "functional MRI" OR fMRI OR MRI OR PET OR SPECT OR EEG OR "functional connectivity" OR "brain connectivity").

A terceira estratégia aplicada na SciELO concentrou ansiedade em sentido amplo, combinada com regiões cerebrais e marcadores estruturais: ( ansiedade OR anxiety OR ansiedad) AND ( amygdala OR amígdala OR amígdala OR hipocampo OR hipocampo OR insula OR ínsula OR "insular cortex" OR "cortex insular" OR "córtex insular" OR "prefrontal cortex" OR "cortex pre-frontal" OR "córtex pré-frontal" OR "anterior cingulate" OR "anterior cingulate cortex" OR "cortex cingulado anterior" OR "córtex cingulado anterior" OR "gray matter" OR "grey matter" OR "substancia cinzenta" OR "substância cinzenta" OR "white matter" OR "substancia branca" OR "substância branca").

Na LILACS/BVS e no PubMed, foi aplicada uma estratégia sensível multilíngue, voltada a recuperar registros sobre ansiedade, transtornos de ansiedade, neuroimagem, conectividade, regiões cerebrais e biomarcadores. A estratégia foi registrada nos seguintes termos, com adaptação de sintaxe conforme a plataforma: ("transtornos de ansiedade" OR "transtorno de ansiedade generalizado" OR "transtorno do pânico" OR "transtorno do pânico" OR ansiedade OR "anxiety disorders" OR anxiety OR anxious OR "generalized anxiety" OR "generalised anxiety" OR "panic disorder" OR "social anxiety" OR "social phobia" OR "specific phobia" OR agoraphobia OR "separation anxiety" OR "transtornos de ansiedad" OR ansiedad OR "transtorno de ansiedad generalizada" OR "transtorno de pânico" OR "transtorno de pánico") AND ( neuro\$ OR neuroquim\$ OR neurochemical\$ OR neurotrans\$ OR neuroimagem OR neuroimaging OR neuroimagen OR "ressonancia magnetica" OR "ressonância magnética" OR MRI OR fMRI OR PET OR SPECT OR EEG OR conectividade OR connectivity OR connectome OR cerebral OR brain OR cortex OR cortical OR amígdala OR amígdala OR amygdala OR hipocampo OR hipocampus OR insula OR ínsula OR serotonina OR serotonin OR dopamina OR dopamine OR GABA OR glutamato OR glutamate OR cortisol OR BDNF OR citocina\$ OR cytokine\$).

### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos textos publicados entre 2020 e 2025, aceitos artigos disponíveis em texto completo, em qualquer idioma, relacionados a transtornos de ansiedade ou condições ansiosas clinicamente delimitadas, desde que abordassem alterações neurológicas, neurofuncionais, neuroquímicas, neuroendócrinas, eletrofisiológicas, genéticas, inflamatórias ou biomoleculares. Foram aceitos estudos primários e estudos secundários. Os estudos primários foram mantidos quando apresentaram dados próprios em humanos, diagnóstico clínico ou condição clínica diretamente relacionada ao transtorno de ansiedade, e medida neurobiológica compatível com o objetivo da revisão.

As publicações secundárias foram mantidas quando sintetizaram achados sobre neuroimagem, neuroquímica, genética, neuromodulação, biomarcadores ou biologia de sistemas em transtornos de ansiedade. Revisões que incorporaram estudos animais foram aceitas apenas como síntese secundária e com uso restrito, desde que abordassem diretamente transtornos de ansiedade humanos ou mecanismos translacionais associados.

Foram excluídos livros, capítulos de livros, dissertações, teses, editoriais, cartas ao



editor, textos opinativos, estudos sem acesso ao texto completo, estudos fora do recorte temporal, estudos animais usados como evidência primária, estudos *in vitro*, trabalhos sem relação com alterações neurológicas ou neuroquímicas, e estudos que tratavam a ansiedade apenas como sintoma periférico sem relação direta com transtorno de ansiedade ou com marcador neurobiológico.

Também foram excluídos estudos cujo foco principal era outra condição clínica, como câncer, doença renal, ortodontia, dor crônica, migrânea, COVID-19, demência, autismo, epilepsia ou Parkinson, salvo quando a publicação apresentava vínculo direto com o objetivo neurobiológico da revisão.

A decisão de manter estudos secundários e excluir estudos primários animais da evidência principal foi necessária para adequar o desenho à revisão integrativa. Assim, o corpus final foi separado em camadas de uso. Estudos primários sustentam achados empíricos. Revisões sistemáticas e textos de síntese organizam o estado da literatura. Textos translacionais só podem apoiar discussão mecanística, sem substituir evidência clínica.

### 3.4 ANÁLISE DOS DADOS

A extração dos dados foi realizada por matriz estruturada, contemplando identificação do artigo, autores, ano, base de origem, tipo de estudo, população ou corpus analisado, transtorno ou condição investigada, método neurobiológico, regiões cerebrais ou marcadores avaliados, achados principais, limitações e função na síntese. A matriz também classificou cada texto segundo sua camada de uso, separando estudos primários, sínteses secundárias e suporte teórico ou translacional.

A síntese foi conduzida por categorização temática. Os cinco eixos analíticos definidos foram neuroimagem estrutural e volumetria, neuroimagem funcional e conectividade, neuroquímica, genética e biomarcadores, EEG, neuromodulação e marcadores fisiológicos, e modelos integrativos e implicações terapêuticas. Essa divisão permitiu integrar estudos com métodos distintos sem tratar todos como evidência de mesmo nível.

Estudos primários foram examinados quanto à população, delineamento, método neurobiológico, comparação, amostra, controle de confundidores e aderência ao transtorno investigado. Revisões sistemáticas e textos de síntese foram analisados quanto à questão de pesquisa, bases utilizadas, critérios de seleção, método de síntese e utilidade para a discussão. Textos de caráter teórico ou translacional foram avaliados quanto à coerência mecanística e à contribuição para explicar circuitos, sistemas neurotransmissores ou biomarcadores, sem uso como prova clínica direta. Por utilizar dados secundários de estudos publicados, a pesquisa não envolveu intervenção direta com seres humanos, coleta de material biológico, recrutamento de participantes ou acesso a prontuários.

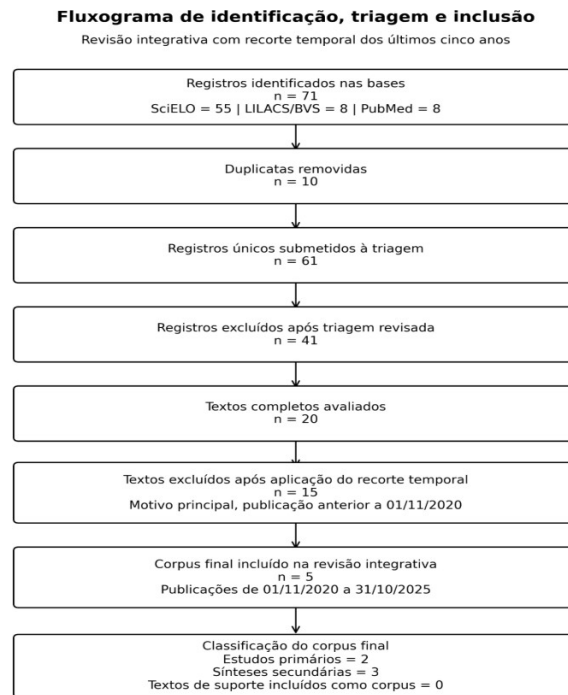
## 4. RESULTADOS

As buscas identificaram 71 registros, sendo 55 na SciELO, 8 na LILACS/BVS e 8 no PubMed. Após a remoção de 10 duplicatas, permaneceram 61 registros únicos para triagem. A triagem revisada excluiu 41 registros por ausência de aderência ao objetivo, duplicidade temática, uso periférico da ansiedade, foco em outra condição clínica ou inadequação ao escopo neurobiológico. Vinte textos completos foram avaliados na fase



anterior da revisão integrativa. Na figura 1, observa-se a apresentação do fluxograma com a descrição de cada etapa.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação, triagem e inclusão dos estudos na revisão integrativa



Com a aplicação do recorte temporal final dos últimos cinco anos, 15 textos foram excluídos por não se enquadrarem no intervalo operacional de 2021 a 2025. O corpus final da revisão integrativa passou a reunir 5 publicações, sendo 2 estudos primários e 3 sínteses secundárias. Na tabela 1, pode-se verificar os estudos incluídos na amostra.

**Tabela 1.** Corpus final após recorte temporal dos últimos cinco anos

Autor e ano	Base de origem	Tipo de texto corpus	Eixo principal	Situação no
SciELO Mellor et al. (2021)	secundária	Síntese	Modelos integrativos e biologia de sistemas	Incluído
Lopes et al. (2021)	SciELO e	Estudo primário	Neuroimagem funcional	Incluído
You et al. (2024)	SciELO funcional	Estudo primário	Conectividade	
PubMed Medes et al. (2024)	sistemática	Revisão	Neuroquímica, genética e epigenética no transtorno do pânico	Incluído
LILACS/BVS MGS/BVS et al. (2025)	sistemática em versão pre-proof	Revisão	tDCS, ansiedade, EEG, HRV, cortisol e IL-6	Incluído com observação metodológica



## 5.1 NEUROIMAGEM ESTRUTURAL E VOLUMETRIA

A discussão deste eixo concentra-se em dois estudos empíricos recentes do corpus final, Lopes et al. (2021) e You et al. (2024). Ambos investigam o transtorno do pânico por ressonância magnética funcional, mas partem de perguntas distintas. Lopes et al. (2021) examinam a resposta cerebral de pacientes diante de estímulos negativos, neutros e específicos relacionados ao pânico. You et al. (2024) analisam a organização de redes funcionais, com ênfase na ínsula e nas conexões entre sistemas cerebrais.

A leitura conjunta desses trabalhos permite compreender o pânico como alteração de resposta a estímulos ameaçadores e como perturbação na integração funcional entre regiões ligadas à interocepção, saliência, controle frontal e processamento sensorio-motor (Lopes et al., 2021; You et al., 2024).

Inicialmente, Lopes et al. (2021) situam o transtorno do pânico dentro de um modelo neurofuncional que envolve córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e áreas límbicas, sobretudo a amígdala. A investigação assinala que essas regiões já haviam sido implicadas em décadas de pesquisa sobre pânico, embora o giro frontal inferior tivesse recebido menor atenção específica.

Por essa razão, foram avaliados 13 pacientes com transtorno do pânico sem uso de medicação e 14 controles saudáveis, submetidos à fMRI durante exposição passiva a imagens negativas, neutras e imagens diretamente relacionadas ao pânico. A escolha por pacientes sem medicação reduz um fator de confusão frequente em pesquisas clínicas, ainda que o tamanho da amostra limite a generalização dos achados (Lopes et al., 2021).

Na análise das respostas hemodinâmicas, Lopes et al. (2021) identificaram ativação da região amigdaliana esquerda e do giro frontal inferior direito em pacientes com pânico durante a condição específica da doença. Nos controles, a condição negativa recrutou região amigdaliana esquerda e giro frontal inferior esquerdo.

Essa diferença de lateralização sustenta a interpretação de que, nos pacientes, estímulos ligados ao pânico mobilizam um processamento mais ascendente, associado à ameaça específica, com possível fragilidade da modulação frontal esquerda. Em termos clínicos, esse achado aproxima a resposta cerebral do paciente da experiência do ataque, na qual sinais internos e estímulos relacionados ao transtorno podem adquirir valor de ameaça antes de uma elaboração cognitiva mais regulada (Lopes et al., 2021).

Em continuidade, o próprio estudo de Lopes et al. (2021) apresenta a base neurocircuitária dessa interpretação. O trabalho descreve um modelo em que o córtex pré-frontal falha em sua função moduladora sobre a amígdala, favorecendo a ativação autonômica e comportamental. Também diferencia uma via amigdaliana mais rápida, relacionada à resposta automática à ameaça, e uma via mais lenta, mediada por áreas corticais superiores, ligada ao retorno regulatório sobre a resposta emocional.

Quando o estímulo específico do pânico ativa amígdala e giro frontal inferior direito, a interpretação proposta por Lopes et al. sugere que o paciente responde ao conteúdo ameaçador com maior peso de processamento emocional e menor participação de uma regulação frontal esquerda vinculada à simbolização, verbalização e controle cognitivo (Lopes et al., 2021).

Esse ponto ganha densidade quando se observa a discussão de Lopes et al. (2021) sobre o giro frontal inferior esquerdo. O artigo indica que essa região se vincula a funções cognitivas, atenção, controle executivo, raciocínio, verbalização e manutenção de informação verbal. A pesquisa também registra que a terapia cognitivo-comportamental bem-sucedida foi associada, em estudos prévios, a maior recrutamento do giro frontal inferior esquerdo.

A hipótese formulada no estudo é que a TCC poderia recrutar essa região



hiporreativa em pacientes com pânico, favorecendo mecanismos de controle inibitório descendentes. A formulação não transforma a fMRI em preditor terapêutico autônomo, mas aproxima o achado funcional de uma interpretação clínica, pois a melhora psicoterápica dependeria, em parte, da restauração de circuitos de elaboração e regulação (Lopes et al., 2021).

A contribuição de You et al. (2024) desloca a análise da resposta por tarefa para a organização das redes cerebrais. A investigação incluiu 82 pacientes com transtorno do pânico e 97 controles saudáveis, utilizando conectividade funcional de cérebro inteiro, redes modulares e teoria dos grafos. A equipe avaliou conectividade intrínseca entre 160 regiões, conexões intra-rede, conexões inter-rede e propriedades topológicas. Essa abordagem amplia a análise porque investiga como regiões cerebrais se articulam entre si, em vez de observar apenas a ativação localizada diante de estímulos. O pânico passa a ser examinado como alteração de integração informacional, com especial participação da ínsula (You et al., 2024).

Nos resultados, You et al. (2024) encontraram conectividade funcional alterada dentro da ínsula direita, entre córtex frontal e córtex cingulado posterior, entre córtex frontal e cerebelo, e entre córtex cingulado posterior e córtex occipital. A pesquisa também identificou conexões reduzidas dentro da rede sensório-motora e entre a rede sensório-motora e a rede occipital, além de redução de características globais e locais de rede. A análise correlacional mostrou associação entre sintomas do transtorno do pânico e eficiência nodal da ínsula, bem como entre sintomas e conectividade funcional intra-insular.

A conclusão apresentada por You et al. afirma que pacientes com pânico apresentam redes funcionais alteradas, com redução de conectividade e eficiência nodal na ínsula, sugerindo papel da disfunção de integração informacional no transtorno (You et al., 2024).

A ínsula assume, nesse estudo, uma função interpretativa central. You et al. (2024) descrevem essa região como componente da rede sensório-motora e da rede de saliência, participando do processamento sensorial, motor, da seleção de estímulos e do monitoramento do ambiente interno.

A análise também afirma que a ínsula conecta a rede sensório-motora e rede de saliência, contribuindo para o processamento guiado por estímulos e para a manutenção de um ambiente interno estável. Essa descrição se ajusta à clínica do pânico, pois o transtorno envolve sensações corporais abruptas, desconforto físico, medo de morte iminente, perda de controle e evitação. A leitura de You et al. permite entender a ínsula como nó de tradução entre corpo e ameaça, sem reduzir o transtorno a uma única estrutura (You et al., 2024).

A comparação entre Lopes et al. (2021) e You et al. (2024) mostra duas entradas complementares para o mesmo fenômeno clínico. Lopes et al. estudam o momento em que estímulos específicos do pânico recrutam amígdala e giro frontal inferior direito, indicando resposta emocional vinculada ao conteúdo da doença. You et al. examinam a rede funcional que sustenta integração de sinais corporais, atenção a estímulos salientes e organização sensório-motora.

Na primeira investigação, a amígdala ganha peso porque o estímulo relacionado ao pânico convoca o circuito de ameaça. Na segunda, a ínsula ganha centralidade porque a conectividade funcional mostra desajuste na integração de informações internas e externas. Essa diferença metodológica permite discutir o pânico em dois níveis, resposta a estímulo e arquitetura funcional de rede (Lopes et al., 2021; You et al., 2024).



Por conseguinte, o eixo de neuroimagem funcional sugere que o transtorno do pânico envolve tanto processamento de ameaça quanto leitura alterada do corpo. Lopes et al. (2021) demonstram que estímulos ligados ao pânico recrutam a região amigdaliana esquerda e o giro frontal inferior direito em pacientes, enquanto You et al. (2024) demonstram redução de conectividade e eficiência nodal na ínsula, com associação entre medidas insulares e sintomas. Esses resultados se articulam porque a amígdala participa da atribuição de ameaça e a ínsula participa da percepção e organização de sinais internos.

O ataque de pânico pode, então, ser discutido como uma experiência em que sensações corporais ganham prioridade ameaçadora, enquanto circuitos frontais e redes de integração não regulam adequadamente essa escalada (Lopes et al., 2021; You et al., 2024).

Ainda assim, a interpretação precisa reconhecer os limites de cada estudo. Lopes et al. (2021) trabalharam com amostra pequena, composta por 13 pacientes e 14 controles, o que restringe o alcance inferencial, embora a ausência de medicação nos pacientes aumente o controle sobre interferências farmacológicas.

You et al. (2024) apresentaram amostra mais ampla, com 82 pacientes e 97 controles, e aplicaram análise de conectividade e topologia de rede, mas essa abordagem não substitui a tarefa experimental de Lopes et al., pois avalia outra dimensão do funcionamento cerebral. A força do eixo está na convergência entre métodos, e não na uniformidade dos desenhos. Um estudo mostra resposta a estímulos específicos. O outro mostra organização funcional distribuída (Lopes et al., 2021; You et al., 2024).

Diante disso, a discussão deste eixo deve sustentar uma formulação cautelosa. Lopes et al. (2021) permitem afirmar que estímulos relacionados ao pânico recrutam circuitos envolvendo a amígdala e giro frontal inferior em pacientes, com padrão distinto daquele observado em controles diante de estímulos negativos.

You et al. (2024) permitem afirmar que pacientes com pânico apresentam alteração de conectividade funcional e propriedades de rede, sobretudo na ínsula e em conexões com redes sensório-motoras, frontais, cinguladas e occipitais. Em conjunto, esses estudos indicam que o pânico envolve circuitos de ameaça, interocepção, saliência e regulação cortical, mas não autorizam definir marcador único de neuroimagem para diagnóstico.

A conclusão mais proporcional é que a fMRI e a conectividade funcional ajudam a descrever mecanismos prováveis do transtorno, especialmente pela relação entre amígdala, giro frontal inferior, ínsula e redes de integração informacional (Lopes et al., 2021; You et al., 2024).

## 5.2 NEUROQUÍMICA, GENÉTICA E BIOMARCADORES

O eixo neuroquímico amplia a explicação do transtorno do pânico ao deslocar a análise dos circuitos observados por neuroimagem para os sistemas que regulam sua excitabilidade. Moraes et al. (2024) sintetizam 33 estudos originais sobre o transtorno do pânico, dos quais seis abordaram neuroquímica humana, dez investigaram alterações genéticas ou epigenéticas em humanos e 17 utilizaram modelos animais.

A organização desse conjunto permite discutir o transtorno do pânico como uma condição associada à neurotransmissão, ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, à neuroplasticidade, à inflamação, ao metabolismo cerebral e a fatores genéticos ou epigenéticos. Essa base complementa os achados de Lopes et al. (2021) e You et al. (2024), pois os circuitos de amígdala, ínsula e córtex frontal dependem de sistemas químicos que modulam medo, saliência corporal e resposta defensiva (Moraes et al.,



2024; Lopes et al., 2021; You et al., 2024).

Em primeiro lugar, Moraes et al. (2024) situam o transtorno do pânico em uma rede biológica de medo que envolve amígdala, tálamo, hipocampo, ínsula e córtex pré-frontal. Essa formulação aproxima a neuroquímica da neuroimagem funcional, porque a resposta ao perigo depende de circuitos cerebrais e dos moduladores que alteram seu limiar de ativação.

A revisão descreve que, diante de estímulos avaliados como ameaçadores, respostas neuroquímicas, neuroendócrinas e comportamentais são mobilizadas para aumentar a chance de adaptação. No pânico, essa resposta pode adquirir intensidade clínica desproporcional, com medo agudo, sintomas autonômicos e interpretação ameaçadora de sinais corporais (Moraes et al., 2024).

A primeira camada dessa discussão envolve GABA e serotonina. Moraes et al. (2024) registram menor ligação de receptores GABA<sub>A</sub> e serotoninérgicos na amígdala em estudos relacionados ao transtorno do pânico. Esse dado é importante porque a amígdala participa da avaliação de ameaça, enquanto GABA e serotonina modulam inibição, intensidade afetiva e resposta defensiva.

Se esses sistemas apresentam menor ligação em região ligada ao medo, a rede pode responder com maior reatividade a estímulos internos ou externos. A interpretação deve ser moderada, pois a revisão reúne estudos heterogêneos, mas o achado sustenta a hipótese de que o pânico envolve alteração de freios químicos sobre circuitos de ameaça (Moraes et al., 2024).

Na sequência, a participação GABAérgica ganha maior precisão quando Moraes et al. (2024) descrevem a influência inibitória de neurônios GABAérgicos sobre núcleos hipotalâmicos dorsomedial e posterior. A revisão indica que essa ação pode reduzir a excitabilidade de neurônios envolvidos em respostas semelhantes ao pânico.

O dado aproxima GABA, hipotálamo e resposta autonômica. O ataque de pânico não se limita a medo subjetivo, pois envolve taquicardia, dispneia, sudorese, tremor e sensação de morte iminente. Esses sintomas dependem de vias autonômicas e neuroendócrinas que recebem modulação química. A discussão, portanto, deve tratar o GABA como parte de uma rede de inibição distribuída, com efeitos sobre amígdala, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal (Moraes et al., 2024).

A serotonina, por sua vez, aparece em Moraes et al. (2024) como modulador do circuito de medo, e não como explicação isolada do transtorno. A revisão menciona desequilíbrio serotoninérgico entre os fatores biológicos associados ao pânico e destaca menor ligação de receptores serotoninérgicos na amígdala.

Esse achado dialoga com a resposta funcional descrita por Lopes et al. (2021), na qual estímulos específicos do pânico ativaram região amigdaliana esquerda em pacientes com o transtorno. A conexão entre os estudos sugere que a amígdala não deve ser lida apenas como região ativada em exame de imagem, mas como estrutura modulada por sistemas químicos que definem intensidade, duração e reversibilidade da resposta de medo (Moraes et al., 2024; Lopes et al., 2021).

A revisão de Moraes et al. (2024) também incorpora o sistema orexinérgico. O estudo relata participação de neurônios de orexina na região dorsomedial e perifornical na deflagração de reações semelhantes ao pânico, além de bloqueio dessas respostas por antagonistas sistêmicos do receptor ORX-1. A orexina participa de vigília, ativação autonômica e resposta de alerta.

Sua inclusão na fisiopatologia do pânico ajuda a explicar por que o ataque apresenta urgência corporal, hipervigilância e sensação de ameaça iminente. A via orexinérgica aproxima hipotálamo, arousal e resposta defensiva, mostrando que o



pânico depende de sistemas que regulam estado de alerta e prontidão fisiológica (Moraes et al., 2024).

A partir desse ponto, o eixo HPA deve ser integrado à discussão. Moraes et al. (2024) tratam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal como parte dos sistemas envolvidos no transtorno do pânico, em associação com respostas de estresse e adaptação. A ativação desse eixo conecta ameaça percebida, resposta hormonal e efeitos corporais sustentados.

Em pacientes com pânico, essa conexão ajuda a compreender por que o ataque combina medo agudo e alterações fisiológicas. A leitura neuroendócrina também impede reduzir o transtorno a uma alteração sináptica localizada, já que o organismo inteiro participa da resposta, com impacto sobre cortisol, sistemas autonômicos e redes cerebrais de alarme (Moraes et al., 2024).

Outro bloco relevante envolve inflamação e metabolismo. Moraes et al. (2024) mencionam níveis elevados de interleucina 6 e leptina em pacientes com transtorno do pânico, sugerindo relação entre alterações inflamatórias induzidas por estresse e expressão clínica do quadro. Essa informação exige cautela, pois marcadores periféricos sofrem influência de sono, dieta, composição corporal, medicação e comorbidades.

Ainda assim, a inclusão de IL-6 e leptina amplia a análise para além dos neurotransmissores clássicos. O pânico passa a ser discutido também como fenômeno que envolve imunidade, metabolismo e resposta corporal ao estresse, com efeitos potenciais sobre os circuitos de medo (Moraes et al., 2024).

A neuroplasticidade aparece na síntese por meio de BDNF e TrkB. Moraes et al. (2024) indicam que a sinalização de BDNF e do receptor TrkB participa de respostas semelhantes ao pânico, especialmente na substância cinzenta periaquedutal dorsal, com efeitos panicolíticos dependentes de mecanismos GABAA. Esse ponto liga plasticidade, inibição e defesa. A substância cinzenta periaquedutal organiza respostas defensivas e reações de fuga. Quando BDNF, TrkB e GABA entram nesse circuito, a discussão passa a considerar como experiências repetidas de pânico, estresse e vulnerabilidade biológica podem modificar a responsividade da rede defensiva ao longo do tempo (Moraes et al., 2024).

Em paralelo, Moraes et al. (2024) registram alterações em lactato e glutamato cerebral. O glutamato regula transmissão excitatória, enquanto o lactato tem relação com metabolismo cerebral e com modelos de provocação de pânico. Essa associação contribui para a hipótese de aumento de excitabilidade nos circuitos defensivos.

Quando a transmissão excitatória se intensifica ou quando o equilíbrio entre glutamato e GABA se altera, a rede de ameaça pode operar com menor limiar de disparo. Essa formulação articula bioquímica e clínica, pois um circuito mais excitável pode transformar sinais corporais comuns em experiência de alarme agudo (Moraes et al., 2024).

A dimensão genética e epigenética aprofunda essa leitura. Moraes et al. (2024) afirmam que fatores genéticos e epigenéticos contribuíram para a compreensão da etiologia e dos mecanismos do transtorno do pânico. A revisão incluiu dez estudos humanos voltados a alterações genéticas ou epigenéticas, ao lado dos estudos neuroquímicos e translacionais. O dado não indica um único gene para o transtorno.

Ele sustenta a ideia de vulnerabilidade regulada por variantes genéticas, expressão gênica, experiências ambientais e alterações no circuito de medo. A epigenética, nesse contexto, permite pensar como estresse, história clínica e ambiente podem alterar padrões de resposta sem depender de causalidade simples ou linear (Moraes et al., 2024).



Nesse ponto, Mufford et al. (2021) oferecem uma moldura teórica adequada para interpretar Moraes et al. (2024). Mufford et al. (2021) defendem que os transtornos de ansiedade envolvem contribuições ambientais e poligênicas, com efeitos independentes e conjuntos. A equipe também argumenta que a pesquisa deve avançar de genes candidatos e estressores isolados para redes biofísicas em várias escalas, integrando genômica, neuroimagem, modelos funcionais e métodos computacionais.

Essa proposta organiza o eixo neuroquímico, pois GABA, serotonina, glutamato, HPA, BDNF, IL-6, leptina, orexina e variantes genéticas formam uma rede de modulação, e não uma sequência solta de marcadores (Mufford et al., 2021; Moraes et al., 2024).

Com isso, o conceito de biomarcador precisa ser delimitado. Mufford et al. (2021) afirmam que biomarcadores confiáveis ainda não foram incorporados à prática clínica dos transtornos de ansiedade. Moraes et al. (2024) reúnem candidatos biológicos no transtorno do pânico, incluindo receptores GABAA e serotoninérgicos, orexina, BDNF, TrkB, IL-6, leptina, lactato, glutamato e fatores genéticos.

A junção desses estudos permite afirmar que tais marcadores têm valor explicativo e investigativo, mas não substituem diagnóstico clínico. A revisão integrativa deve tratá-los como sinais de mecanismos neurobiológicos, com potencial para orientar pesquisas futuras, e não como testes diagnósticos prontos (Mufford et al., 2021; Moraes et al., 2024).

Essa interpretação conecta o segundo eixo ao primeiro. Lopes et al. (2021) identificaram ativação da região amigdaliana esquerda e do giro frontal inferior direito diante de estímulos específicos do pânico. You et al. (2024) observaram conectividade alterada e menor eficiência nodal na ínsula.

Moraes et al. (2024) descrevem os sistemas químicos que podem modular a excitabilidade dessas regiões e de estruturas associadas, como hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal. A integração desses achados sugere que o ataque de pânico envolve, ao mesmo tempo, circuito, corpo e regulação molecular. A amígdala atribui ameaça, a ínsula organiza sinais internos, os sistemas neuroquímicos alteram limiar e intensidade da resposta (Lopes et al., 2021; You et al., 2024; Moraes et al., 2024).

Por consequência, o transtorno do pânico pode ser compreendido como desajuste de coordenação entre redes cerebrais e sistemas biológicos de modulação. Moraes et al. (2024) indicam que neurotransmissão, eixo HPA, neuroplasticidade, inflamação, metabolismo e fatores genéticos ou epigenéticos influenciam a expressão do pânico. You et al. (2024) demonstram que a ínsula e suas conexões apresentam alteração funcional em pacientes com o transtorno.

Lopes et al. (2021) mostram que estímulos específicos mobilizam a amígdala e giro frontal inferior direito. A progressão entre esses estudos permite sustentar uma hipótese integrativa, na qual vulnerabilidade química e genética altera o limiar do circuito, redes interoceptivas organizam sinais corporais com menor estabilidade, e estímulos relacionados ao transtorno desencadeiam resposta de ameaça (Moraes et al., 2024; You et al., 2024; Lopes et al., 2021).

Dessa forma, o eixo neuroquímico, genético, epigenético e de biomarcadores sustenta uma conclusão proporcional ao corpus recente. Moraes et al. (2024) permitem afirmar que o transtorno do pânico envolve múltiplos sistemas biológicos, com destaque para GABA, serotonina, glutamato, orexina, eixo HPA, BDNF, TrkB, IL-6, leptina, lactato cerebral e fatores genéticos ou epigenéticos.

Mufford et al. (2021) fornecem a moldura de integração ao propor leitura por redes biofísicas em várias escalas. A partir desses trabalhos, a discussão deve apresentar o pânico como transtorno de modulação distribuída, no qual biomarcadores candidatos



ajudam a explicar mecanismos, mas ainda não constituem instrumentos diagnósticos autônomos (Moraes et al., 2024; Mufford et al., 2021).

### 5.3 MODELOS INTEGRATIVOS, NEUROMODULAÇÃO E TRADUÇÃO CLÍNICA

O terceiro eixo articula os achados neurofuncionais e neuroquímicos por meio de uma leitura integrativa. Mufford et al. (2021) propõem que os transtornos de ansiedade sejam compreendidos por abordagens de biologia de sistemas, nas quais dados genômicos, neuroimagem, modelos funcionais, cultura de tecidos, modelos animais e métodos computacionais são combinados para investigar redes biofísicas em diferentes escalas.

Essa formulação permite aproximar os achados de Lopes et al. (2021), centrados na ativação da região amigdaliana e do giro frontal inferior no transtorno do pânico, dos resultados de You et al. (2024), voltados à conectividade funcional da ínsula, e da síntese de Moraes et al. (2024), dedicada a fatores neuroquímicos, genéticos e epigenéticos no pânico (Mufford et al., 2021; Lopes et al., 2021; You et al., 2024; Moraes et al., 2024).

A partir dessa base, Mufford et al. (2021) descrevem os transtornos de ansiedade como condições complexas, influenciadas por fatores ambientais e poligênicos, com heterogeneidade fenotípica, comorbidades e sobreposição sintomática com outros transtornos psiquiátricos. A revisão também delimita os transtornos de ansiedade em termos compatíveis com a classificação atual, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, ansiedade social, agorafobia e fobia específica, ao mesmo tempo em que separa TOC e TEPT desse grupo.

Essa delimitação interessa ao presente estudo porque impede que modelos transdiagnósticos apaguem diferenças clínicas entre os subtipos ansiosos. A integração proposta por Mufford et al. exige articulação entre níveis biológicos, mas preserva a distinção diagnóstica necessária à interpretação dos achados (Mufford et al., 2021).

Na passagem dos modelos explicativos para a investigação clínica, Mufford et al. (2021) afirmam que biomarcadores confiáveis ainda não foram incorporados à prática clínica dos transtornos de ansiedade. Essa observação dialoga com Moraes et al. (2024), que reuniram marcadores neuroquímicos, genéticos e epigenéticos no transtorno do pânico, incluindo GABA, serotonina, eixo HPA, BDNF, IL-6, leptina, glutamato, lactato, orexina e fatores genéticos.

A aproximação entre esses estudos permite tratar os biomarcadores como indicadores de mecanismos e alvos de pesquisa, sem convertê-los em instrumentos diagnósticos autônomos. O valor desses sinais está na capacidade de mapear processos regulatórios, e não em substituir a avaliação clínica (Mufford et al., 2021; Moraes et al., 2024).

Em sequência, a neuromodulação aparece como campo de tradução dos modelos de rede para intervenções experimentais ou terapêuticas. Moraes et al. (2025) revisaram estudos sobre estimulação elétrica transcraniana em adultos com ansiedade, avaliando sintomas ansiosos e marcadores como variabilidade da frequência cardíaca, EEG, cortisol e IL-6. A revisão incluiu 34 estudos e 1.567 participantes, com resultados mistos. Dezenove estudos relataram redução de sintomas de ansiedade, dez não encontraram diferença, quatro não relataram mudanças e dois foram inconclusivos.

Esses dados indicam que a estimulação transcraniana pode dialogar com circuitos e marcadores fisiológicos da ansiedade, embora os resultados ainda dependam de protocolos, alvos e populações clínicas distintas (Moraes et al., 2025).

A análise de Moraes et al. (2025) contribui para a tradução clínica porque desloca o interesse da descrição de circuitos para a modulação de sua excitabilidade. A revisão



aborda intervenções como tDCS e outras formas de estimulação elétrica transcraniana, tomando ansiedade como desfecho clínico e examinando marcadores fisiológicos associados.

Essa perspectiva se relaciona aos achados de You et al. (2024), pois a conectividade funcional da ínsula e de redes sensorio-motoras sugere que sintomas de pânico dependem da integração entre sinais corporais e sistemas de saliência. Também se aproxima de Lopes et al. (2021), já que a ativação da amígdala e do giro frontal inferior em estímulos específicos do pânico indica envolvimento de circuitos emocionais e frontais que podem ser investigados como alvos de regulação (Moraes et al., 2025; You et al., 2024; Lopes et al., 2021).

Com esse encadeamento, os modelos integrativos evitam que neuroimagem, neuroquímica e intervenção sejam lidas como campos separados. Lopes et al. (2021) mostram que estímulos relacionados ao pânico recrutam região amigdaliana esquerda e giro frontal inferior direito. You et al. (2024) demonstram alteração de conectividade e eficiência nodal na ínsula.

Moraes et al. (2024) descrevem sistemas químicos que modulam amígdala, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e outros componentes do circuito de medo. Moraes et al. (2025) examinam a possibilidade de alterar sintomas e marcadores fisiológicos por estimulação elétrica transcraniana. Mufford et al. (2021) fornecem a estrutura conceitual que permite articular essas camadas em redes biofísicas de múltiplas escalas (Lopes et al., 2021; You et al., 2024; Moraes et al., 2024; Moraes et al., 2025; Mufford et al., 2021).

Sob o ponto de vista metodológico, Moraes et al. (2025) registram falta de padronização nos protocolos de tDCS para ansiedade e classificam a qualidade metodológica de grande parte dos estudos como baixa. Essa observação limita qualquer conclusão terapêutica ampla.

A variação entre estudos envolve alvo cortical, intensidade, duração, número de sessões, tipo de estimulação, instrumentos de avaliação e marcadores analisados. Por isso, a neuromodulação deve ser discutida como via de investigação translacional, capaz de testar hipóteses sobre redes de controle emocional, excitabilidade cortical e resposta fisiológica, sem ser apresentada como intervenção consolidada para todos os transtornos de ansiedade (Moraes et al., 2025).

No plano dos marcadores, Moraes et al. (2025) selecionaram variáveis que atravessam cérebro e corpo, como EEG, HRV, cortisol e IL-6. Essa escolha se conecta à proposta de Mufford et al. (2021), que recomenda integrar múltiplas modalidades para investigar transtornos de ansiedade. Cada marcador expressa um nível distinto do fenômeno.

O EEG acompanha atividade elétrica cerebral. A variabilidade da frequência cardíaca informa a regulação autonômica. O cortisol se vincula ao eixo de estresse. A IL-6 aproxima ansiedade e inflamação. Essa combinação não elimina a necessidade de diagnóstico clínico, mas amplia a descrição dos processos que acompanham sintomas ansiosos e resposta a intervenções (Moraes et al., 2025; Mufford et al., 2021).

Em continuidade, a conexão entre neuromodulação e transtorno do pânico precisa ser formulada com cuidado. Moraes et al. (2025) avaliaram adultos com ansiedade de modo amplo, e não exclusivamente pacientes com transtorno do pânico. Lopes et al. (2021) e You et al. (2024), por sua vez, trabalharam diretamente com pânico por fMRI e conectividade funcional.

A articulação entre esses estudos permite propor uma pergunta translacional, e não uma conclusão terapêutica fechada. Se o pânico envolve amígdala, giro frontal



inferior, ínsula e redes de integração corporal, então intervenções que modulam excitabilidade cortical e marcadores fisiológicos podem ser investigadas como estratégias de pesquisa para testar a plasticidade desses circuitos (Moraes et al., 2025; Lopes et al., 2021; You et al., 2024).

Por essa via, Mufford et al. (2021) oferecem uma orientação para evitar reducionismos. A revisão de biologia de sistemas afirma que tecnologias ômicas, neuroimagem, fenotipagem profunda e modelagem computacional podem refinar a compreensão diagnóstica, prognóstica e terapêutica dos transtornos de ansiedade.

A mesma revisão reconhece que essa abordagem ainda se encontra em fase inicial e, em alguns casos, apresenta poder estatístico insuficiente e baixa replicação. Essa ressalva deve orientar a discussão. A integração entre neuroimagem, genética, biomarcadores e neuromodulação possui valor explicativo, mas depende de amostras maiores, desenho comparável e replicação para avançar em direção clínica (Mufford et al., 2021).

A partir dos estudos incluídos, a tradução clínica deve ser entendida como processo gradual de aproximação entre mecanismo e intervenção. Moraes et al. (2024) identificam sistemas neuroquímicos e genéticos vinculados ao pânico. Lopes et al. (2021) descrevem resposta funcional a estímulos específicos do transtorno. You et al. (2024) analisam conectividade da ínsula e propriedades de rede. Moraes et al. (2025) examinam estimulação transcraniana e marcadores fisiológicos em ansiedade. Mufford et al. (2021) integram esses níveis por meio da biologia de sistemas.

Essa sequência sustenta uma linha interpretativa coerente. O conhecimento sobre mecanismo orienta hipóteses de intervenção, enquanto a resposta terapêutica, medida por sintomas e marcadores, testa a plausibilidade dos modelos (Moraes et al., 2024; Lopes et al., 2021; You et al., 2024; Moraes et al., 2025; Mufford et al., 2021).

Nesse ponto, o eixo integrativo também redefine o papel da fMRI. Lopes et al. (2021) usam fMRI para observar a ativação diante de imagens relacionadas ao pânico. You et al. (2024) usam fMRI para mapear conectividade funcional e propriedades topológicas. Mufford et al. (2021) situam a neuroimagem dentro de uma rede metodológica maior, junto a genômica, biomarcadores e análise computacional.

A fMRI, então, participa de uma estratégia de integração entre sintoma e mecanismo. Ela descreve circuitos, mas ganha maior poder interpretativo quando combinada a medidas neuroquímicas, fisiológicas e clínicas (Lopes et al., 2021; You et al., 2024; Mufford et al., 2021).

Ao mesmo tempo, os resultados de Moraes et al. (2025) indicam que medidas fisiológicas isoladas também têm alcance limitado. A variabilidade entre estudos sobre tDCS mostra que a redução de ansiedade pode depender da população, do protocolo e dos marcadores usados. Esse achado converge com Mufford et al. (2021), que afirmam a necessidade de combinar modalidades para compreender redes patológicas.

A interpretação mais segura é que EEG, HRV, cortisol e IL-6 contribuem para descrever estados fisiológicos associados à ansiedade, mas precisam ser lidos com dados clínicos e neurofuncionais. A tradução clínica exige convergência entre sintoma, circuito e marcador (Moraes et al., 2025; Mufford et al., 2021).

Nesse percurso, a noção de rede ganha maior alcance. You et al. (2024) demonstram alterações na conectividade da ínsula e em redes sensorio-motoras, frontais, cinguladas e occipitais no pânico. Moraes et al. (2024) descrevem sistemas químicos que modulam excitabilidade e resposta defensiva. Mufford et al. (2021) propõem investigar redes biofísicas em várias escalas. Moraes et al. (2025) avaliam se a estimulação elétrica pode alterar sintomas e marcadores fisiológicos.



Esses quatro trabalhos, articulados, indicam que a pesquisa contemporânea sobre ansiedade deve acompanhar o caminho entre rede cerebral, regulação molecular, corpo e intervenção. A clínica do pânico, marcada por medo súbito e sintomas autonômicos, torna essa articulação particularmente pertinente (You et al., 2024; Moraes et al., 2024; Mufford et al., 2021; Moraes et al., 2025).

Por fim, este eixo sustenta uma conclusão proporcional ao corpus recente. Mufford et al. (2021) permitem compreender os transtornos de ansiedade por modelos de biologia de sistemas, com integração entre genômica, neuroimagem, biomarcadores, métodos funcionais e modelagem computacional.

Moraes et al. (2025) mostram que a neuromodulação por estimulação elétrica transcraniana já foi investigada em adultos com ansiedade, com marcadores como EEG, HRV, cortisol e IL-6, mas ainda apresenta resultados mistos e baixa padronização. Quando esses achados são relacionados a Lopes et al. (2021), You et al. (2024) e Moraes et al. (2024), a discussão pode afirmar que a tradução clínica do transtorno do pânico dependerá de modelos multimodais, capazes de conectar ativação cerebral, conectividade, neuroquímica, marcadores fisiológicos e resposta terapêutica (Mufford et al., 2021; Moraes et al., 2025; Lopes et al., 2021; You et al., 2024; Moraes et al., 2024).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa analisou evidências recentes sobre mudanças neurológicas, neurofuncionais e neuroquímicas associadas aos transtornos de ansiedade, com recorte final entre 2020 e 2025. Após a triagem e a aplicação dos critérios de elegibilidade, o corpus analítico reuniu cinco publicações, sendo dois estudos primários e três sínteses secundárias, conforme registrado nos resultados do estudo.

Nesse recorte, os achados indicam maior concentração de evidências sobre o transtorno do pânico. Lopes et al. (2021) demonstraram, por fMRI, ativação da região amigdaliana esquerda e do giro frontal inferior direito em pacientes expostos a estímulos específicos do pânico. You et al. (2024), por sua vez, identificaram alterações de conectividade funcional e eficiência nodal na ínsula, associando o transtorno a desajustes em redes de interocepção, saliência e integração sensorio-motora. Esses resultados sustentam a compreensão do pânico como fenômeno de rede, no qual ameaça, corpo e regulação cortical interagem.

Em continuidade, Moraes et al. (2024) ampliaram a leitura neurobiológica ao reunir evidências sobre GABA, serotonina, glutamato, orexina, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, BDNF, TrkB, IL-6, leptina, lactato cerebral e fatores genéticos ou epigenéticos no transtorno do pânico. Essa síntese indica que os marcadores neuroquímicos não devem ser interpretados de maneira isolada, pois atuam sobre circuitos cerebrais que modulam medo, resposta autonômica, plasticidade neural e estresse. Assim, a fisiopatologia do pânico envolve uma rede de regulação distribuída, e não uma única via causal.

Em plano complementar, Mufford et al. (2021) oferecem uma interpretação por biologia de sistemas, ao defender a integração entre neuroimagem, genômica, biomarcadores, modelos funcionais e métodos computacionais. Essa perspectiva ajuda a organizar os achados do corpus, pois aproxima circuitos cerebrais, sistemas neuroquímicos, fatores genéticos e marcadores fisiológicos em uma mesma lógica explicativa.

Moraes et al. (2025) acrescentam uma ponte translacional ao revisar o uso da estimulação transcraniana em adultos com ansiedade, considerando EEG, variabilidade da frequência cardíaca, cortisol e IL-6, embora os próprios resultados indiquem



heterogeneidade de protocolos e necessidade de maior padronização.

A análise permite afirmar que a neuroimagem funcional e a conectividade oferecem a base empírica mais direta desta revisão. Os estudos de Lopes et al. (2021) e You et al. (2024) mostram que o transtorno do pânico envolve ativação de regiões ligadas à ameaça e alterações em redes responsáveis pela integração de sinais corporais.

A neuroquímica, por sua vez, fornece os mecanismos que podem modular esses circuitos, conforme sintetizado por Moraes et al. (2024). Desse modo, os achados convergem para uma compreensão integrada, na qual amígdala, ínsula, córtex frontal, neurotransmissores, eixo de estresse e marcadores inflamatórios participam da expressão clínica do pânico.

Apesar desses avanços, o corpus final mostra uma limitação importante. O número de estudos primários recentes permanece reduzido, especialmente quando se exige aderência direta ao tema, diagnóstico clínico compatível e avaliação neurobiológica. A presença de apenas dois estudos primários no corpus final restringe a força comparativa entre subtipos de ansiedade e impede conclusões amplas sobre transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade social, fobias específicas, agorafobia e ansiedade de separação.

O predomínio de revisões e sínteses secundárias contribui para a organização teórica do campo, mas não substitui pesquisas clínicas originais com amostras definidas, métodos replicáveis e controle de variáveis de confusão.

Diante desse limite, torna-se necessário ampliar o arcabouço teórico e empírico sobre a temática, principalmente no que se refere a estudos primários. Pesquisas futuras devem priorizar delineamentos clínicos com amostras maiores, diagnóstico padronizado, controle de medicação, análise de comorbidades, uso de protocolos multimodais e comparação entre diferentes subtipos de transtornos de ansiedade. Estudos longitudinais também podem esclarecer se alterações em conectividade, neurotransmissão, marcadores inflamatórios e fatores epigenéticos antecedem o quadro clínico, acompanham sua progressão ou se modificam com o tratamento.

Por consequência, esta revisão contribui ao organizar evidências recentes em três eixos interpretativos, neuroimagem funcional e conectividade, neuroquímica e biomarcadores, e modelos integrativos com implicações translacionais.

A principal contribuição está em demonstrar que os transtornos de ansiedade, em especial o transtorno do pânico no corpus analisado, exigem leitura integrada entre cérebro, corpo e regulação molecular. Ainda não há biomarcador único capaz de orientar diagnóstico ou tratamento de modo autônomo. O avanço do campo dependerá da articulação entre estudos primários, técnicas de neuroimagem, marcadores fisiológicos, genética, epigenética e avaliação clínica rigorosa.



## REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição: DSM-V®**. Arlington, VA: Associação Psiquiátrica Americana, 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ARAÚJO, J. M. M. de; FREITAS, M. E. R. de; GOMES, A. C. D.; CROSARA, R. A.; SILVEIRA, I. S.; MUNDIM, R. R. Uso de telas na infância: impactos no neurodesenvolvimento. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. e80281, 2025. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/80281>. Acesso em: 21 out. 2025.
- ASSIS, A. B. B. de. **Participação do sistema endocanabinoide do núcleo do leito da estria terminal na modulação da resposta emocional condicionada em ratos: participação das neurotransmissões glutamatérgica e nitrérgica**. 2021. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17133/tde-11042022-135852/>. Acesso em: 21 out. 2025.
- ATHIÉ, K.; AMARANTE, P. Financiamento da saúde mental pública: estudo do caso do Rio de Janeiro (2019 a 2022). **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 141, p. e8568, abr. 2024.
- AZIZI, S. A. Monoamines: Dopamine, Norepinephrine, and Serotonin, Beyond Modulation, "Switches" That Alter the State of Target Networks. **Neuroscientist**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 121-143, abr. 2022. DOI: 10.1177/1073858420974336.
- BALA GANESH, K. S. V. A.; PANDA, P. H.; MAKWANA, A.; GOPALAKRISHNA, P. K.; PRAMEELA RANI, K.; VISHNUMUKKALA, T. Unraveling the amygdala: A review of its anatomy and functions. **Bioinformation**, [S. l.], v. 20, n. 11, p. 1588-1592, nov. 2024.
- BAMALAN, O. A.; MOORE, M. J. A. L.; KHALILI, Y. Physiology, Serotonin. In: **StatPearls**. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023.
- CAO-LEI, L.; VAN DEN HEUVEL, M. I.; HUSE, K.; PLATZER, M.; ELGBEILI, G.; BRAEKEN, M. A. K. A.; OTTE, R. A.; WITTE, O. W.; SCHWAB, M.; VAN DEN BERGH, B. R. H. Epigenetic Modifications Associated with Maternal Anxiety during Pregnancy and Children's Behavioral Measures. **Cells**, [S. l.], v. 10, n. 9, p. 2421, set. 2021. DOI: 10.3390/cells10092421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572069/>. Acesso em: 17 set. 2025.
- DALL'AGNOL, L.; CASTAN, J.; NARVAEZ, J. Contexto da avaliação psicológica ambulatorial em um hospital geral. **Psicologia, Saúde & Doenças**, Lisboa, v. 21, n. 2, p. 508-516, ago. 2020. Disponível em: [http://scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1645-00862020000200024&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-00862020000200024&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 21 out. 2025.
- D'AVILA, L. I.; ROCHA, F. C.; RIOS, B. R. M.; PEREIRA, S. G. S.; PIRIS, Á. P. Processo patológico do transtorno de ansiedade segundo a literatura digital disponível em português - revisão integrativa. **Revista Psicologia e Saúde**, Campo Grande, v. 12, n. 2, p. 155-168, jun. 2020. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2177-093X2020000200011&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2020000200011&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 21 out. 2025.
- DEURWAERDERE, P.; GIOVANNI, G. D. Chapter 1 - 5-HT interaction with other neurotransmitters: An overview. **Progress in Brain Research**, [S. l.], v. 259, p. 1-5, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.001>.
- ELSAID, S.; RUBIN-KAHANA, D. S.; KLOIBER, S.; KENNEDY, S. H.; CHAVEZ, S.; LE FOLL, B.



- Neurochemical Alterations in Social Anxiety Disorder (SAD): A Systematic Review of Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 23, n. 9, art. 4754, 2023.
- FERNANDES-NASCIMENTO, M. H.; BARBOSA, A. M. Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) para tratamento do transtorno depressivo maior em adultos: revisão rápida de atualização das evidências de eficácia e segurança. **Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”**, Goiânia, v. 9, n. 9i8, p. 1-16, 2023.
- FRANCO, L. C. A.; GADELHA, A. L. D. V.; BARBOSA, G. P.; NETO LOBO, S. de S.; RIBEIRO, É. V. P. Circuitos neurais alterados em ansiedade e transtorno obsessivo compulsivo. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 9, p. 822–849, 2024. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3428>. Acesso em: 18 maio 2026.
- FRANSEN, E.; CASSIERS, L. L. M.; CHUBAR, V.; GILLES, A.; VAN ROMPAEY, V.; VAN DER WERF, I.; VAN DE HEYNING, P.; CLAES, S.; SABBE, B.; KOOY, R. F.; VAN DEN EEDE, F. Differential effect of panic on the DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene exon 1F in chronic subjective tinnitus with distress. **Psychiatric Genetics**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 134-144, 2023.
- FROTA, I. J.; DE MOURA FÉ, A. A. C.; DE PAULA, F. T. M.; DE MOURA, V. E. G. S.; CAMPOS, E. de M. Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais. **Journal of Health & Biological Sciences**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–8, 2022. DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v10i1.3971.p1-8.2022. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3971>. Acesso em: 17 set. 2025.
- FU, J.; IMANI, S.; WU, M. Y.; WU, R. C. MicroRNA-34 Family in Cancers: Role, Mechanism, and Therapeutic Potential. **Cancers**, [S. l.], v. 15, n. 19, art. 4723, 2023.
- GLOBAL BURDEN OF DISEASE (GBD). **GBD Results Tool**. Seattle: Instituto de Métricas e Avaliação da Saúde, 2024. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-resultss/>. Acesso em: 13 ago. 2025.
- HAKAMATA, Y.; MIZUKAMI, S.; IZAWA, S.; MORIGUCHI, Y.; HORI, H. *et al.* Basolateral Amygdala Connectivity With Subgenual Anterior Cingulate Cortex Represents Enhanced Fear-Related Memory Encoding in Anxious Humans. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 301-310, mar. 2020.
- HATHAWAY, W. R.; NEWTON, B. W. Neuroanatomy, Prefrontal Cortex. *In: StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023.
- HERMESCH, A. C.; KERNBERG, A. S.; LAYOUN, V. R.; CAUGHEY, A. B. Oxytocin: physiology, pharmacology, and clinical application for labor management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 230, n. 3S, p. S729-S739, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.06.041.
- HERRERA-LUIS, E.; BENKE, K.; VOLK, H. Gene-environment interactions in human health. **Nature Reviews Genetics**, [S. l.], v. 25, n. 11, p. 768-784, nov. 2024. DOI: 10.1038/s41576-024-00731-z.
- JOHNSTONE, N.; COHEN KADOSH, K. Excitatory and inhibitory neurochemical markers of anxiety in young females. **Developmental Cognitive Neuroscience**, [S. l.], v. 66, art. 101363, 2024.
- KHROUD, N. K.; REDDY, V.; SAADABADI, A. Neuroanatomy, Locus Coeruleus. *In: StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2022.
- KIM, W. B.; CHO, J.-H. Encoding of contextual fear memory in hippocampal-amygdala



- circuit. **Nature Communications**, [S. l.], v. 11, art. 1382, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-15121-2.
- KOJIMA, K.; HIRANO, S.; KIMURA, Y.; SEKI, C.; IKOMA, Y.; TAKAHATA, K.; ITO, T.; YOKOKAWA, K.; HASHIMOTO, H.; KAWAMURA, K.; ZHANG, M. R.; ITO, H.; HIGUCHI, M.; KUWABARA, S.; SUHARA, T.; YAMADA, M. Brain 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and its neural network related to behavioral inhibition system. **Brain Imaging and Behavior**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 1337-1348, jun. 2022. DOI: 10.1007/s11682-021-00609-2.
- KREDLOW, M. A.; FENSTER, R. J.; LAURENT, E. S.; RESSLER, K. J.; PHELPS, E. A. Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 247-259, 2022.
- LEICHSENDRING, F.; HEIM, N.; STEINERT, C. A Review of Anxiety Disorders. **JAMA**, [S. l.], v. 329, n. 15, p. 1315-1316, abr. 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.2428.
- LIN, Y. Serotonin and dopamine depletion in distinct brain regions may cause anxiety in MPTP-treated mice as a model of early Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, [S. l.], 2023.
- LIU, W. Z.; ZHANG, W. H.; ZHENG, Z. H.; ZOU, J. X.; LIU, X. X.; HUANG, S. H.; YOU, W. J.; HE, Y.; ZHANG, J. Y.; WANG, X. D.; PAN, B. X. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. **Nature Communications**, [S. l.], v. 11, n. 1, art. 2221, maio 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-15920-7.
- LOPES, F. L.; FARIA, C. G. F.; DIAS, G. P.; MALLMANN, M. B.; MENDES, V.; HORATO, N.; DE-MELO-NETO, V. L.; VERAS, A. B.; MAGALHÃES, F. V.; MALASPINA, D.; NARDI, A. E. Neural correlates of negative and disease-specific emotional stimuli in panic disorder: a functional magnetic resonance imaging study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 605-612, nov./dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1573>. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1573>. Acesso em: 18 maio 2026.
- MERTENS, J. *et al.* Excitatory and inhibitory neurochemical markers of anxiety in young females. **NeuroImage**, [S. l.], 2024.
- MORAES, A. C. N.; WIJAYA, C.; FREIRE, R.; QUAGLIATO, L. A.; NARDI, A. E.; KYRIAKOULIS, P. Neurochemical and genetic factors in panic disorder: a systematic review. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 14, art. 294, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02966-0>. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02966-0>. Acesso em: 18 maio 2026.
- MORAES, F. de; DALZUCHIO, N.; ANDRADE, F. R. T.; BRUNONI, A. R.; SOUZA, A. F. de; CAUMO, W.; ALMEIDA, R. M. M. de. Transcranial Direct Current Stimulation as a Therapeutic Approach for Anxiety and Related Markers: Comprehensive Systematic Review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, Porto Alegre, pre-proof, 2025. DOI: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2024-0950>. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2024-0950>. Acesso em: 18 maio 2026.
- MORAES, J. P. F. Circuitos cerebrais e estimulação cerebral na depressão resistente a tratamento. **Periódicos Brasil - Pesquisa Científica**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 228-236, 2023.
- MUFFORD, M. S.; VAN DER MEER, D.; ANDREASSEN, O. A.; RAMESAR, R.; STEIN, D. J.; DALVIE, S. A review of systems biology research of anxiety disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 414-423, jul./ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1090>. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1090>. Acesso em: 18 maio 2026.
- MÜLLER, S.; SICORELLO, M.; MOSER, D. The DNA methylation landscape of the human



- oxytocin receptor gene (OXTR): data-driven clusters and their relation to gene expression and childhood adversity. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 13, n. 1, art. 265, jul. 2023. DOI: 10.1038/s41398-023-02548-6.
- NOGUEIRA JALES, D.; RIBEIRO, J. M. B.; HELLMANN, L. O.; ALMEIDA, M. C. B.; GOMES, F. G. C.; SOUSA NETO, D. L. Transtorno de Ansiedade Generalizada: do diagnóstico ao tratamento. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 2174–2190, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n3p2174-2190. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/5533>. Acesso em: 17 set. 2025.
- OCHOA-DE LA PAZ, L. D. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. **Revista Mexicana de Neurociencia**, Ciudad de México, v. 22, n. 2, p. 67-76, abr. 2021.
- PLAS, S. L.; TUNA, T.; BAYER, H.; JULIANO, V. A. L.; SWECK, S. O.; ARELLANO PEREZ, A. D.; HASSELL, J. E.; MAREN, S. Neural circuits for the adaptive regulation of fear and extinction memory. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [S. l.], v. 18, art. 1352797, 2024. DOI: 10.3389/fnbeh.2024.1352797.
- REMPEL, M. R. S. **Padrões de atividade oscilatória em um modelo detalhado do córtex pré-frontal**. 2023. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-03082023-165955/>. Acesso em: 21 out. 2025.
- REYES, B. A. S. The Locus Coeruleus: Anatomy, Physiology, and Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 61, n. 7, art. e70111, abr. 2025. DOI: 10.1111/ejn.70111.
- SANTIAGO, B. V. M.; PARADA, B. A.; FIDALGO, T. C. B.; PARISE, M.; VILLELA, N. R. O papel da inibição do receptor 5-HT<sub>3</sub> na modulação da dor humana: um estudo duplo-cego cruzado. **BrJP**, São Paulo, v. 8, art. e20250034, 2025.
- SCAMMELL, T. E.; ARRIGONI, E.; LIPTON, J. O. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. **Neuron**, [S. l.], v. 93, n. 4, p. 747-765, fev. 2017. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.014.
- SHEN, S.; DENG, Y.; SHEN, C.; CHENG, L. Structural basis of neuropeptide Y signaling through Y1 and Y2 receptors. **MedComm**, [S. l.], v. 5, n. 7, art. e565, jun. 2024. DOI: 10.1002/mco2.565.
- SILVA, C.; SIQUEIRA, L.; DRAGO, L. C.; LINS, E. M. F.; MARTINS, D. F.; BOBINSKI, F. Effects of auriculotherapy on anxiety and biomarkers in Primary Health Care: a clinical trial. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 76, n. 6, art. e20220728, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0728pt>.
- SILVA, E. J. C. Impactos das mudanças climáticas na saúde mental infantil: uma perspectiva sobre estresse e ansiedade em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento. **IOSR Journal of Business and Management**, [S. l.], v. 26, n. 12, ser. 3, p. 56-65, dez. 2024.
- SOUSA, T. C. F. e; SOUSA, I. Y. F. e; ALMEIDA, R. M. F. dos S. Ansiedade x transtorno de ansiedade: existe diferença?. **Contribuciones a Las Ciencias Sociales**, [S. l.], v. 17, n. 13, p. e14165, 2024. DOI: 10.55905/revconv.17n.13-549. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/14165>. Acesso em: 21 out. 2025.
- SUN, Y. H. Posterior Basolateral Amygdala is a Critical Amygdaloid Area for Temporal Lobe Epilepsy. **Advanced Science**, [S. l.], v. 11, n. 48, art. e2407525, dez. 2024. DOI: 10.1002/advs.202407525.
- SUZIGAN, M. S. Neurobiology of anxiety disorders. **Brazilian Journal of Health Review**,



- Curitiba, v. 7, n. 1, p. 6109-6130, jan./fev. 2024.
- SZUHANY, K. L.; SIMON, N. M. Anxiety Disorders: A Review. **JAMA**, [S. l.], v. 328, n. 24, p. 2431-2445, dez. 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.22744.
- WEN, Z.; SEO, J.; PACE-SCHOTT, E. F.; MILAD, M. R. Abnormal dynamic functional connectivity during fear extinction learning in PTSD and anxiety disorders. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 27, p. 2216-2224, 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Anxiety disorders**. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>. Acesso em: 18 maio 2026.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Comprehensive mental health action plan 2013-2030**. Geneva: World Health Organization, 2021a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS)**. Geneva: World Health Organization, 2021b. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 17 set. 2025.
- YAMAMOTO, R.; ITO, T.; FURUYAMA, T. 5-HT and  $\alpha$ -m-5-HT attenuate excitatory synaptic transmissions onto the lateral amygdala principal neurons via presynaptic 5-HT<sub>1B</sub> receptors. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 624, p. 28-34, out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.076>.
- YOGESWARA, I. B. A.; MANEERAT, S.; HALTRICH, D. Glutamate Decarboxylase from Lactic Acid Bacteria-A Key Enzyme in GABA Synthesis. **Microorganisms**, [S. l.], v. 8, n. 12, art. 1923, dez. 2020. DOI: 10.3390/microorganisms8121923.
- YOU, L.; JIANG, W.; SUN, T.; ZHOU, Y.; CHEN, G.; XU, W.; JIANG, C.; YUE, Y.; CHEN, S.; CHEN, Y.; WANG, D.; YUAN, Y. Abnormal insula network characteristics in panic disorder. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 46, art. e20233520, 2024. DOI: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3520>. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3520>. Acesso em: 18 maio 2026.
- ZHANG, J.; TOULOPOULOU, T.; LI, Q.; NIU, L.; PENG, L.; DAI, H.; CHEN, K.; WANG, X.; HUANG, R.; WEI, X.; ZHANG, R. Charting brain GABA and glutamate levels across psychiatric disorders by quantitative analysis of 121 1H-MRS studies. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 54, n. 15, p. 4071-4082, 2024.