
ARTIGO ORIGINAL

Fobia social: evidências biológicas

[Flávio Kapczinski¹](#), [Eduardo Chachamovich²](#), [Daniela Zippin Knijnik²](#),
[Ricardo Schmitt²](#)

RESUMO

A fobia social é um diagnóstico de importância crescente na clínica psiquiátrica. O conhecimento de seus determinantes biológicos pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento desse transtorno. A literatura indica que os fatores mais pesquisados são: a) genética; b) exames de neuroimagem; c) eixos neuroendócrinos; d) atividade de neurotransmissores; e) atividade do sistema simpático. Embora existam inúmeras evidências, nenhum estudo é conclusivo para a fisiopatologia da fobia social.

Unitermos: Fobia social; Diagnóstico e tratamento; Evidências biológicas.

ABSTRACT

Social phobia: biological evidence

Social phobia is a very important diagnosis in psychiatric practice. The understanding of the underlying biology can improve the diagnosis and treatment of this disorder. The literature review shows that the most investigated factors are: a) genetics; b) neuroimage; c) neuroendocrine axis; d) neurotransmitter activity; e) sympathetic activity. There is a lot of evidence on the pathophysiology of social phobia, but no conclusive study.

Keywords: Social phobia; Diagnosis and treatment; Biological basis.

Introdução

O termo "fobia social" (*phobie des situations sociales*) foi cunhado pela primeira vez por Janet, em 1903, para descrever o medo de algumas pessoas de serem observadas enquanto realizavam tarefas como tocar piano ou escrever. Mais recentemente, o diagnóstico de fobia social vem assumindo uma importância crescente, especialmente a partir da elaboração do DSM-III-R (APA, 1980).

Concomitante à valorização deste diagnóstico, alguns autores têm-se dedicado à pesquisa de elementos biológicos envolvidos na etiopatogenia da fobia social. Estes estudos assumem particular relevância em algumas situações. Primeiramente, contribuem muito na caracterização dos limites entre fobia social e quadros de níveis normais de ansiedade. Auxiliam também na identificação de uma entidade nosológica mais homogênea, podendo dar bases à diferenciação diagnóstica de quadros de certo modo superpostos, como transtorno de personalidade evitativa, mutismo infantil e fobia social. Ademais, podem indicar possíveis predisposições biológicas que possibilitem o desenvolvimento de estratégias de prevenção secundária. Por fim, o entendimento das bases biológicas da fobia social pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de novas drogas com mecanismos mais específicos de ação e com menor perfil de sintomas adversos.

A pesquisa qualificada na área da biologia em pacientes com fobia social ainda se encontra em fase inicial. Deste modo, os

dados disponíveis na literatura indicam diretrizes a serem mais profundamente estudadas. Entre elas, destacam-se fatores genéticos, evidências de exames de imagem, eixos neuroendócrinos, atividade de neurotransmissores e avaliação do sistema simpático. A seguir, abordaremos sucintamente esses tópicos, apontando achados que norteiam as pesquisas na atualidade.

Em relação à transmissão genética da fobia social, sabe-se que familiares de pacientes com fobia social apresentam esse diagnóstico com uma frequência significativamente maior que familiares de pacientes com síndrome do pânico ou de controles sadios. Um estudo entrevistou 83 familiares de primeiro grau de 30 pacientes com fobia social e 231 familiares de primeiro grau de 77 controles sadios, concluindo que o risco de familiares de pacientes é maior (16%) em relação aos de controles sadios (5%) de apresentarem esta patologia (Fyer et al., 1993).

Os exames de neuroimagem dividem-se em estruturais e funcionais. Os primeiros não demonstram alterações em exames de ressonância magnética de estruturas cerebrais em pacientes com fobia social quando comparados a controles sadios (Potts et al., 1994). Os exames de imagem funcional também não demonstram alterações perfusionais pelo exame SPECT em pacientes com fobia social em situação de repouso (Stein, 1995). Há a possibilidade de que, como em outras patologias psiquiátricas, haja evidências de alterações de perfusão regional cerebral em situação de desafio.

A investigação dos eixos neuroendócrinos tem sido uma das metodologias mais largamente utilizadas na pesquisa biológica em psiquiatria. Os dois eixos mais amplamente estudados são o hipotálamo-hipófise-tiróide (HHT) e o hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Paralelamente, tem-se estudado também a resposta do hormônio do crescimento (HC) à estimulação do sistema noradrenérgico central.

O eixo HHT tem sido especialmente implicado em transtornos de ansiedade, partindo do conhecimento clínico de que tiroidopatias comumente cursam com sintomatologia psiquiátrica por vezes proeminente. Em pacientes com fobia social, não há quaisquer diferenças entre os níveis de tiroxina (T4), T4 livre, triiodotironina (T3), TSH ou anticorpos antitiróide em relação a indivíduos sadios. A resposta ao teste de infusão de TRH (*thyrotropin releasing hormone*), que avalia a integridade do eixo, não evidencia alterações nos níveis de TSH entre pacientes e controles sadios. Um outro estudo (Tancer et al., 1990) avaliou os efeitos do TRH na tensão arterial e na frequência cardíaca em dez pacientes com fobia social, dez pacientes com síndrome do pânico e dez controles sadios. Os resultados mostraram que os pacientes com fobia social apresentaram um aumento mais acentuado dos dois parâmetros em relação aos pacientes com pânico e aos controles. O mecanismo implicado neste padrão alterado de resposta não está claro, mas pode envolver tanto um efeito direto do TRH como a estimulação indireta do sistema simpático. O eixo HHT, apesar de sabidamente capaz de produzir quadros psiquiátricos de ansiedade quando tiroidopatias estão presentes, não parece ser indispensável para o quadro de fobia social.

O eixo HHA têm sido pesquisado tanto em transtornos de humor como de ansiedade. Os estudos conduzidos até o momento mostram que os níveis de cortisol sérico coletado pela manhã e de cortisol livre urinário em coleta de 24 horas não diferem entre pacientes com fobia social e controles sadios. O teste de supressão da dexametasona, utilizado como indicador da responsividade funcional do eixo, também se mostra inalterado em pacientes com fobia social. Esses dados considerados em conjunto, apontam para uma integridade, ao menos grosseira, do eixo HHA. Testes com o CRF (*corticotropin releasing factor*), ainda não realizados, podem ser capazes de evidenciar desbalanços mais sutis no eixo, os quais não são adequadamente medidos somente pelos níveis plasmáticos e urinários de cortisol ou pelo teste de supressão com a dexametasona.

A eficácia de algumas drogas utilizadas no tratamento de pacientes com fobia social despertou o interesse de pesquisadores em identificar um sistema de neurotransmissores relacionado diretamente com a etiopatogenia desse transtorno. Devido à diversidade do arsenal de drogas eficazes em relação ao mecanismo de ação, parece não haver somente um neurotransmissor implicado ou mediando a resposta terapêutica.

O sistema serotoninérgico tem sido relacionado com a patogenia da fobia social. O clássico estudo de desafio quádruplo da Universidade da Carolina do Norte (Tancer et al., 1995) mostrou que os níveis de cortisol sérico aumentaram significativamente após a ingestão de fenfluramina em pacientes com fobia social (e não em controles sadios), demonstrando uma alteração da responsividade serotoninérgica nesses pacientes. Por outro lado, estudos que utilizam medições plaquetárias, como medida indireta de atividade serotoninérgica central, mostram que não há diferenças entre pacientes e controles sadios e entre pacientes com pânico em relação aos níveis de 3H-imipramina e 3H-paroxetina (Stein et al., 1995; Uhde et al., 1987; Nutt et al., 1987).

O sistema dopaminérgico tem sido investigado em pesquisas clínicas e experimentais. Um estudo pesquisou duas populações de ratos: os NC100 (ratos que não exibem agressividade induzida por isolamento, apresentam timidez e bloqueio somente quando em situações sociais e perdem essa característica após repetidas exposições ao convívio social) e os NC900 (ratos com níveis altos de agressividade). O traço de "timidez" visto nos NC100 está associado a uma diminuição de atividade

dopaminérgica no núcleo acúmbens e, em menor grau, no núcleo caudado. É interessante notar que a população de ratos agressivos perde essa característica após a administração de apomorfina, uma substância que antagoniza a atividade dopaminérgica. A população de ratos NC100, quando tratados com fenelzina subcutânea por 21 dias ou placebo, apresentou uma diminuição da latência do bloqueio e diminuiu a inibição social no grupo tratado com fenelzina. O estudo quádruplo de Tancer et al. administrou a um subgrupo de pacientes levodopa e mediu a frequência de piscadas e a prolactinemia como indicadores de atividade dopaminérgica, demonstrando diminuição da prolactina sérica e aumento da frequência de piscadas em taxas idênticas entre pacientes e controles. Outro aspecto importante a ser salientado é a alta prevalência do diagnóstico de fobia social encontrado em pacientes com doença de Parkinson. Um estudo conduzido por Stein et al. (1990) evidenciou que dos pacientes parkinsonianos entrevistados, 38% tinham diagnóstico de transtorno de ansiedade e 17% preenchiam critérios para fobia social. Outros 12% dos pacientes apresentavam critérios clínicos de fobia social, mas considerou-se essa sintomatologia secundária às restrições impostas pela doença de base. Não havia diferenças entre os grupos com e sem diagnóstico de transtorno de ansiedade em relação à severidade dos sintomas motores, tempo de terapia com ou dose de levodopa. Deste modo, os dados disponíveis a respeito do papel do sistema dopaminérgico na fobia social permanecem controversos.

A alteração da secreção do hormônio do crescimento (HC) perante a clonidina reflete a integridade do sistema noradrenérgico. Tal sistema tem sido largamente implicado na gênese e na manutenção de transtornos de ansiedade. Pacientes com síndrome do pânico têm uma resposta discreta do HC quando recebem clonidina. Em pacientes com fobia social, Tancer et al. (1993) reportaram o mesmo fenômeno quando comparados com controles sadios perante o uso de clonidina intravenosa. O estudo quádruplo de Tancer, todavia, não demonstrou diferenças nos níveis de HC quando se administrou clonidina por via oral. É importante salientar que a dose de clonidina foi superior no segundo estudo (2mg/kg e 5mg/kg) e, no estudo quádruplo, todos os pacientes tinham o diagnóstico de fobia social do subtipo generalizada, o que não se observa no primeiro estudo. São necessários estudos que repliquem esses dados para que se clarifique essa questão.

A avaliação do sistema simpático por meio do desafio de ortostatismo, passagem súbita da posição supina para a em pé, foi introduzida em pacientes deprimidos, mostrando elevação excessiva de noradrenalina em relação a controles sadios. Um estudo conduzido por Stein et al. (1992) comparou os níveis de noradrenalina e frequência cardíaca entre pacientes com fobia social, síndrome do pânico e controles sadios. Os resultados mostraram que os níveis de noradrenalina não diferiram significativamente entre os grupos, mas o aumento da frequência cardíaca em pacientes com fobia social foi significativamente maior que nos outros dois grupos após o desafio de ortostatismo. Outro estudo do mesmo autor (Stein et al., 1994) demonstrou que os pacientes com fobia social também apresentam maior aumento de tensão arterial perante as manobras de Valsalva em relação a controles sadios. Desse modo, parece haver evidências que embasem maiores estudos com o objetivo de explorar o real papel do sistema simpático na mediação da sintomatologia dos quadros de fobia social.

CONCLUSÃO

Apesar do rápido desenvolvimento das pesquisas acerca da fisiopatologia e do tratamento da fobia social nos últimos anos, ainda há uma necessidade grande de conhecimento sobre a biologia desse transtorno.

Há evidências preliminares de que o sistema dopaminérgico possa estar envolvido na neurobiologia da fobia social, embora os métodos de pesquisa da atividade dopaminérgica em humanos sejam muito limitados e inábeis em documentá-las. A disfunção autonômica, presente tanto em desafios quanto durante a sintomatologia clínica, parece exercer um papel importante na etiopatogenia do transtorno, merecendo estudos mais meticolosos. O mapeamento de áreas de alterações funcionais, que pode ser estudado por meio de neuroimagem em situações de desafio, auxilia na correlação neurobioquímica e anatômica do funcionamento cerebral, assumindo assim grande relevância.

Por fim, é necessário que seja dada especial atenção à pesquisa das bases biológicas da fobia social para que se possa aprimorar incessantemente o conhecimento desse transtorno, acarretando melhoras de diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association – Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 3 ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1980.

Fyer, A.J.; Manuzza, S. et al. – A direct interview family study of social phobia – *Arch Gen Psychiatry* 50: 286-93, 1993.

Heimberg, R.G.; Liebowitz, M.R.; Hope, D.A.; Schneier, F.R. – *Social Phobia – diagnosis, assessment, and treatment*. The Guilford Press, New York, 1995.

Nutt, D.J.; Fraser, S. – Platelet binding studies in panic disorder – *J Affect Disord* 12: 7-11, 1987.

Potts, N.L.S.; Davidson, J.R.T. et al. – Magnetic resonance imaging in social phobia – *Psychiatry Res* 52: 35-42, 1994.

Stein, M.B.; Heuser, I. et al. – Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease – *Am J Psychiatry* 147: 217-20, 1990.

Stein, M.B.; Tancer, M.E. et al. – Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders: comparison of patients with panic disorder, social phobia, and healthy controls – *Arch Gen Psychiatry* 49: 311-7, 1992.

Stein, M.B.; Asmundson, G.J.G. et al. – Autonomic responsivity in generalized social phobia – *J Affect Disord* 31: 211-21, 1994.

Stein, M.B. – *Social phobia – clinical and research perspectives*. 1 ed., American Psychiatry Press Inc, Washington, DC, 1995.

Stein, M.B.; Delaney, S.M. et al. – Platelet [3H] paroxetine binding in social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers – *Biol Psychiatry* 37: 224-8, 1995.

Tancer, M.E.; Stein, M.B. et al. – Effects on thyrotropin-releasing hormone on blood pressure and heart rate on phobic and panic patients: a pilot study – *Biol Psychiatry* 27: 781-3, 1990.

Tancer, M.E.; Stein, M.B. et al. – Growth hormone response to intravenous clonidine in social phobia: comparison to patients with panic disorders and healthy volunteers – *Biol Psychiatry* 34: 591-5, 1993.

Tancer, M.E.; Mailman, R.B. et al. – Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1: 216-23, 1995

Uhde, T.W.; Berrettini, W.H. et al. – Platelet [3H] imipramine binding in patients with panic disorder – *Biol Psychiatry* 22: 52-8, 1987.

1 Professor-adjunto do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 Médicos Psiquiatras. Ambulatório de Psicofarmacologia do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência: Flávio Kapczinski Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Rua Ramiro Barcelos, 2350, Largo Eduardo Zaccaro Faraco – Bairro Bom Fim – Porto Alegre, RS – CEP 90035-003

Telefax: (0XX51) 232-3766 –

E-mail: kapcz@zaz.com.br

[voltar ao início](#)