UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
ESPECIALIZAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS

HIGINO DE CAMPOS MACHADO NETO

MUDANÇAS OCORRIDAS NA ATIVIDADE CEREBRAL DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO PSICOTERÁPICO PARA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Belo Horizonte

2024

Higino de Campos Machado

MUDANÇAS OCORRIDAS NA ATIVIDADE CEREBRAL DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO PSICOTERÁPICO PARA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Especialização em Neurociências e suas fronteiras, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista.

Orientador: Gustavo de Val Barreto

Belo Horizonte

2024

043 Machado Neto, Higino de Campos.
Mudanças ocorridas na atividade cerebral de pacientes submetidos a tratamento psicoterápico para depressão e ansiedade [manuscrito] / Higino de Campos Machado Neto. – 2024.
24 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Gustavo de Val Barreto.
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Especialização em Neurociências e suas fronteiras, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista.

1. Neurociências. 2. Depressão. 3. Ansiedade. 4. Psicoterapia. 5. Plasticidade Neuronal. I. Barreto, Gustavo de Val. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Fabiane C M Reis. CRB 6 2680

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ICB - COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS - SECRETARIA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA HIGINO DE CAMPOS MACHADO NETO

Realizou-se, no dia 09 de julho de 2024, às 15:00 horas, Sala J2 222 - ICB, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 242º defesa de monografia, intitulada *Mudanças ocorridas na atividade cerebral de pacientes submetidos a tratamento psicoterápico para depressão e ansiedade*, apresentada por HIGINO DE CAMPOS MACHADO NETO, número de registro 2021707746, graduado no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Gustavo de Val Barreto - Orientador (Centro universitário UNA), Prof. Victor Rodrigues Santos (UFMG), Prof. Leonardo de Oliveira Guarnieri (UFMG).

A Comissão considerou a monografia: (X) Aprovada ( ) Reprovada
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão. Belo Horizonte, 09 de julho de 2024.

Nilda Lucas Laurindo - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:
Prof. Gustavo de Val Barreto (Doutor) Prof. Victor Rodrigues Santos (Doutor)
Prof. Leonardo de Oliveira Guarnieri (Doutor)

Documento assinado eletronicamente por **Gustavo de Val Barreto**, **Usuário Externo**, em 25/10/2024, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Leonardo de Oliveira Guarnieri**, **Professor Magistério Superior-Substituto**, em 01/11/2024, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Victor Rodrigues Santos**, **Professor(a)**, em 01/11/2024, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3342059** e o código CRC **AD26B94B**.

RESUMO

Com o advento de técnicas de modernas de neuroimagem tornou-se possível investigar as mudanças neuroplásticas e neurofuncionais associadas aos mais diversos tipos de psicoterapia. O artigo objetiva apresentar uma revisão integrativa de literatura sobre as mudanças da atividade cerebral causadas pelo tratamento psicoterápico em casos de transtornos depressivos e ansiosos. O trabalho demonstra que as principais mudanças na atividade cerebral após o tratamento psicoterápico foram na região do sistema límbico.

Palavras-chave: Alterações na Atividade Cerebral; Psicoterapias; Exames de Neuroimagem; Distúrbios; Ansiedade; Depressão.

.

ABSTRACT

With the advent of modern neuroimaging techniques, it became possible to investigate neuroplastic and neurofunctional changes associated with the most diverse types of psychotherapy. The article seeks to present an integrative literature review on changes in brain activity caused by psychotherapeutic treatment in cases of depression and anxiety. The article seeks the pathophysiology of anxiety and depression and changes occurring in the brain resulting from psychotherapeutic treatment. The work consists of an integrative literature review on changes in brain functioning after psychotherapeutic treatment. The work demonstrates that the main changes in brain activity after psychotherapeutic treatment were in the region of the prefrontal cortex and the limbic system.

Keywords: Changes in Brain Activity; Psychotherapies; Neuroimaging Tests; Disorders; Anxiety; Depression.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 8

MÉTODOS 11

RESULTADOS 12

DISCUSSÃO 17

CONCLUSÕES 25

REFERÊNCIAS 26

INTRODUÇÃO

Psicoterapia pode ser definida como um método terapêutico embasado por um modelo teórico e técnico que busca auxiliar o paciente na mudança de aspectos cognitivos, emocionais e comportamentais, segundo Osório *et al.,* (2017)**.** As psicoterapias, em geral, têm a concepção que o ser humano não é rígido no tempo e tem capacidade de se transformar (Cordioli *et al.,* 2019). Além disso, ainda de acordo com Cordioli *et al.,* (2019), ressalta que, a questão de como o corpo biológico pode alterar os estados mentais e como os estímulos ao redor do ser humano podem influenciar ou alterar os estados psíquicos tem sido uma questão de interesse da humanidade. Durante muito tempo a questão da mente e do corpo era entendida como sendo duas substâncias totalmente distintas. Essa corrente de pensamento foi denominada como dualismo, mas, atualmente, com o avanço dos conhecimentos das ciências biológicas, tem emergido uma concepção de mente materialista na qual os processos psicológicos são entendidos como processos cerebrais (LOPES *et al.,* 2016).

Charchat-Fichman *et al.;* (2012) destaca que, a plasticidade neural se refere à capacidade que o cérebro tem de se adaptar ao ambiente, armazenar e aprender informações relevantes para adaptação do indivíduo no seu meio e reorganizar circuitos neuronais para promover respostas adaptativas. A neuroplasticidade envolve alterações bioquímicas, fisiológicas e morfológicas nas células nervosas. Diante de aprendizados, mudanças do ambiente e lesões, o sistema nervoso tem a capacidade remodelar conexões neurais, formar novas sinapses e promover a reorganização cortical. Também em algumas áreas do sistema nervoso como o hipocampo é possível que ocorra o processo de neurogênese (CARDOSO *et al.,* 2023).

Na atualidade, Santos *et al.,* (2023) destacam que, este mecanismo de neuroplasticidade tem sido eleito como um dos fatores de mudanças ocorridas nos tratamentos psicoterápicos. Esse estudo, por meio de uma revisão integrativa de literatura, busca entender as alterações cerebrais que ocorrem no cérebro de pacientes com transtornos depressivos e ansiosos que se submeteram à psicoterapia. Na atualidade, estima-se que o transtorno depressivo maior atinge em torno de 300 milhões de pessoas no mundo e no Brasil, os dados mostram que são seis milhões de pessoas que sofrem de depressão (MAIA *et al.,* 2017).

Estima-se que a ansiedade seja um mal do século XXI. Segundo a

Organização Mundial da Saúde (OMS), 9,3 % da população do Brasil sofre de algum transtorno de ansiedade (OMS, 2024). Sendo que em torno de 300 milhões de pessoas no mundo sejam acometidas de algum transtorno de ansiedade, o transtorno de ansiedade consiste em uma resposta emocional que afeta a cognição, o sistema nervo autônomo, a motricidade e a fisiologia do corpo humano como um todo, esclarecem Salmon e Leoni (2019).

Há vários métodos de investigação de como a psicoterapia pode alterar o funcionamento do cérebro que já foram estudados como métodos sociais, psicológicos, estudo de sintomas e funcionamento social. Atualmente, é possível estudar o cérebro com as modernas técnicas de neuroimagem (LOPES *et al.,* 2019). O estudo deste artigo propõe estudar as alterações no cérebro causadas pelos diversos tipos de psicoterapia existentes na atualidade, com o foco no tratamento de transtornos ansiosos e depressivos e que usaram obrigatoriamente técnicas de neuroimagem.

As terapias citadas nos artigos foram a terapia cognitiva comportamental, terapia de aceitação e compromisso e terapia de controle de fala. A terapia cognitiva comportamental, de acordo com Carneiro *et al.,* (2019), consiste em um modelo teórico que postula que o sistema de crenças do individuo pode influenciar diretamente as suas emoções e comportamentos. Segundo a terapia cognitiva comportamental não e exatamente os eventos que ocorrem com o individuo que determina o comportamento, mas sim a maneira como ele interpreta a essas situaçõesSegundo essa abordagem os transtornos psicológicos seriam em parte decorrentes de cognições e crenças disfuncionais sobre as situações vivenciadas. O tratamento consiste em aumentar a consciência do paciente sobre seus pensamentos automáticos e crenças centrais e posteriormente questionar com ajuda do terapeuta as crenças nucleares e pensamentos automáticos dos pacientes (CARNEIRO *et al.,* 2019).

A terapia de aceitação e compromisso (ACT), esclarecem Katayama *et al.,* (2023), consiste em uma abordagem cognitiva comportamental que busca aumentar a flexibilidade psicológica. Segundo os autores, a flexibilidade psicológica consiste em estar receptivo ao momento presente e as experiências internas e conseguir agir de acordo com o contexto. Além de ajudar o paciente a mudar ou persistir em comportamentos de acordo com valores e objetivos pessoais. Também nos artigos selecionados foi utilizado a psicoterapia de controle de fala que consiste em ouvir os

pacientes com empatia e ajudá-los a se expressar livremente seus sentimentos, mas diferentemente da terapia cognitiva comportamental não intervenções diretivas como reestruturação cognitiva e treino de novas habilidades (RITCHEY, 2011).

MÉTODOS

O trabalho propõe fazer uma revisão integrativa de literatura sobre as mudanças ocorridas na atividade cerebral de paciente submetido à psicoterapia para tratamento de psicopatologia do espectro depressivo e ansioso, o critério de inclusão consiste no conjunto de artigos publicados entre 2010 até 2023. A organização das palavras nos mecanismos de busca foi realizada da seguinte maneira: *neural plasticity or neuroplasticity or neural correlates and psychotherapy and anxiety disorders*. Em seguida, foi feita uma nova busca com as seguintes palavras: *neural plasticity or neuroplasticity or neural correlates and psychotherapy and depressive disorders*. Durante a revisão, foram encontrados artigos em português e ingles, sendo que os artigos que usavam métodos experimentais e de imagem eram primordialmente todos em inglês.

Para isso, foram utilizadas as plataformas para a busca de artigos *PubMed* e *Google Scholar*. Foram encontrados 14 artigos elegíveis para a revisão literatura em que incluíam trabalhos referentes à psicoterapia e às técnicas de neuroimagem, sendo que esses artigos foram encontrados predominantemente na plataforma de pesquisa Pubmed, os outros artigos foram encontrados no *Google Scholar*, além de serem, obrigatoriamente, artigos de estudos relacionados ao tratamento de psicopatologias do espectro da depressão e ansiedade e instrumentos de pesquisa em neuroimagem. Os critérios de exclusão foram artigos publicados antes de 2010 e que não fossem relacionados a tratamento psicoterápico de síndromes ansiosas e depressivas ou que contivessem outros instrumentos de pesquisa que não incluíssem exames de neuroimagem. Também foram excluídas outras técnicas de tratamento como as relacionadas à *mindfulness*, *biofeedback* e *neurofeedback*. Todos os artigos encontrados com a organização de palavras descrita acima foram de terapia cognitivo-comportamental, controle de fala e terapia de aceitação e compromisso, sendo que a terapia principal era a cognitiva comportamental e as outras terapias foram usadas como comparação nos estudos.

RESULTADOS

Foram encontrados 242 artigos sobre transtornos de ansiedade e desses somente oito artigos foram eleitos após os critérios de exclusão e inclusão. Sobre os transtornos depressivos foram encontrados 256 sendo que, quando aplicado os critérios de exclusão e inclusão, somente quatro artigos foram incluídos. Primeiramente, foi feito uma pré-seleção pela leitura do título e resumo dos artigos e, logo após, foram selecionados somente artigos que, obrigatoriamente, incluíam exames de neuroimagem e excluído estudos que se tratava de mindfulness, biofeedback e neurofeedback e revisões de literatura.

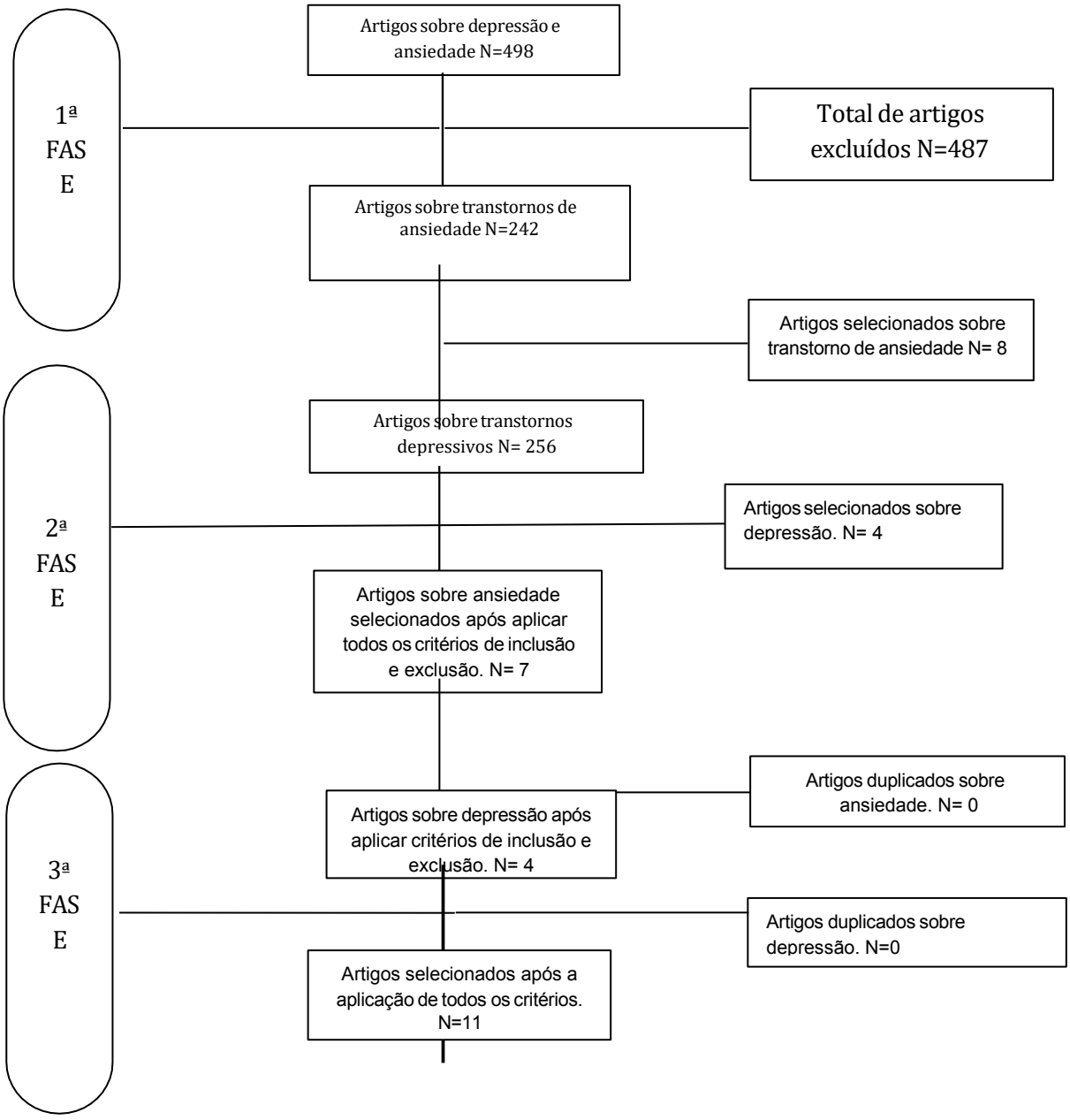
Durante a revisão de todos os estudos abordados nesse artigo, tiveram quinhentos e vinte e seis pacientes que foram tratados com algum tipo de psicoterapia ou que fizeram parte do grupo controle. Sendo sessenta e quatro porcentos dos pacientes que participaram da pesquisa eram do sexo feminino. A maioria dos participantes da pesquisa tinham em média entre dez e dezesseis anos de escolaridade formal.

Os transtornos que os pacientes foram tratados e avaliados com técnicas de neuroimagem nos artigos selecionados foram: transtorno depressivo, agorafobia, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico, transtorno depressivo maior, transtorno do pânico com agorafobia. Os critérios diagnósticos e de avaliação de sintomas selecionados pelos artigos que foram incluídos na pesquisa foram o DSM-IV e as escalas de avaliação de depressão Grind-Hamilton, Inventário de depressão Back I e II, Questionário de pensamentos automáticos, Questionário de sensações corporais, Questionario de cognições agorafobias, Escala hospitalar de ansiedade, Escalas de impressão clínica, Versão japonesa da escala de ativação comportamental para depressão, Escala de obtenção de recompensa ambiental, Escala de ansiedade social, *Mini-international neuropsychiatric interview*, Escala de Depressão de Montgomery-Asberg, Escala subjetiva de angustia, Escala de ansiedade versão autorrelato, Escala de ansiedade Hamilton, Escala de pânico e agorafobia, Indice de sensibilidade a ansiedade, escalas de dimensão euroqol-5 e o questionário *Competisse Internacional Diagnostic Intervier*.

As técnicas de imagem utilizadas foram: Bold/fmri, que consiste em um exame de imagem que detecta diferenças nas propriedades magnéticas da oxihemoglobina que é rica em oxigênio e a desoxihemoglobina que apresenta menor quantidade de

oxigênio (KUNASA *et al.,* 2019), além da técnica de ressonância magnética funcional, que consiste em um exame de imagem que detecta pequenas alterações hemodinâmicas nos tecidos do cérebro. Atualmente, quando se fala de ressonância magnética funcional, muitas vezes, está falando implicitamente da técnica de blod/fmri utilizada na ressonância magnética, segundo esclarecem Yokoyama *et al.,* (2018). Dos 11 artigos selecionados para a pesquisa, nove deles usaram a técnica de fmri e dois usaram a técnica de Bold/fmri.

Figura 1 – Fluxograma prisma adaptado de seleção de artigos a serem incluídos na pesquisa.



Fonte: Tabela de Prisma, adaptada.

As idades dos participantes dos artigos selecionados para a pesquisa variavam entre 18 e 69 anos. Sendo que a idade média dos participantes na maioria dos artigos era entre os 30 e 36 anos de idade. Apenas três artigos delimitavam a idade mínima e máxima dos participantes e os outros oito artigos só informavam a média de idade dos participantes. Os participantes receberam entre quatro e dezesseis sessões de tratamento e um único estudo relata que os participantes receberam vinte sessões de psicoterapia.

Quadro 1 – Artigos compilados e incluídos na pesquisa

			TRANSTORNOS DEPRESSIVOS			
AUTOR	**TIPO DE TERAPIA**	**USO DE MEDICAÇÃO**	**TIPO DE EXAME**	**NÚMERO DE PARTICIPANTES**	**DIAGNOSTICO**	**MUDANÇAS CEREBRAIS AFERIDAS NO ESTUDO**
Katayama *et al*. (2023) [18]	TCC E TCF 16 Sessões.	Uso de medicação antidepressiva	**FMRI**	38	Transtorno Depressivo Maior DSM IV	Aumento da atividade do córtex pré-frontal e núcleo accumbéns
Ritchey *et al*. (2011) [19]	TCC 20 sessões	Não fazia uso	**FMRI**	36	Transtorno Depressivo Maior DSM IV	Reversão da hipoatividade do córtex pré- frontal ventromedial e diminuição da hiperatividade da amigdala
Kunasa *et al*.(2019) (20)	TCC 12 Sessões	Não fazia uso	**FMRI**	42	Comorbidade depressiva no transtorno do pânico com agorafobia DSM IV	Diminuição do giro frontal inferior esquerdo e aumento da atividade do córtex pré-frontal
Yokoyama *et al* (2019) [21]	TCC 5 Sessões	Não fazia uso	**FMRI**	40	Depressão subclínica. Inventario de depressão Beck II	Uso mais autônomo da rede de modo padrão e da rede de saliência geral.

TCC - Terapia cognitivo comportamental TCF - Terapia de controle de fala.

TRANSTORNOS ANSIOSOS						
AUTOR	TIPO DE TERAPIA	MEDICAÇÃO	TIPO DE EXAME	NÚMERO DE PARTICIPANTES	DIAGNOSTICO	MUDANÇAS CEREBRAIS AFERIDAS NO ESTUDO
Reinecke et al. (2018) [22]	TCC 4 sessões	Não fazia uso	BOLD/FMRI	28	Transtorno do Pânico DSM IV	Aumento da atividade do córtex frontal e a aumento da atividade do núcleo accumbéns
Young et al. (2017) [23]	TCC E ACT 12 Sessões	Não fazia uso	FMRI	42	Transtorno de ansiedade social DSM IV	Maior capacidade do córtex ventromAedial de regular a hiperatividade da amigdala
Månsson et al (2017) [24]	TCC 9 sessões	Fazia uso de IRSS	FMRI	13	Transtorno de ansiedade social DSM IV	Redução da hiperatividade da amigdala
Månsson et al (2016) [25]	TCC 9 sessões	Fazia uso de IRSS	BOLD/FMRI	52	Transtorno de ansiedade social DSM IV	Redução da hiperatividade da amigdala
Wittmann et al (2018) [26]	TCC 12 sessões	Não fazia uso	FMRI	102	Transtorno do Pânico com agorafobia DSM IV	Redução da atividade da amigdala e do estriado ventral
Lueken et al (2013) [27]	TCC 12 Sessões	Não fazia uso	FMRI	49	Transtorno do Pânico com agorafobia DSM IV	Maior ativação do hipocampo como preditor de sucesso da terapia cognitiva comportamental.
Kircher et al (2013) [28]	TCC 12 sessões	Não fazia uso	FMRI	84	Transtorno do pânico DSM-IV	Houve uma redução da hiperatividade de estruturas cerebrais que compõem a ''rede do medo'' (amigdala, tálamo, tronco cerebral e hipocampo) durante o teste de condicionamento ao medo.

TCC- Terapia cognitiva-comportamental ACT-Terapia de aceitação e compromisso IRSS- Inibidor receptador de serotonina

Os métodos utilizados para visualização das áreas do cérebro por meio das técnicas de imagem foram prioritariamente estímulos visuais de como imagens de cunho negativo e frases com conteúdo de desvalia. Também foram utilizadas a técnicas de condicionamento ao medo onde primeiro ocorria uma fase de familiarização com os estímulos a aversivos e neutros e em seguida de iniciava a fase de aquisição do comportamento condicionado onde um estímulo neutro era pareado a um estímulo aversivo e logo após se iniciava o processo de extinção onde os estímulos neutros não eram mais pareados a estímulos aversivos.

Em todos os estudos pacientes que tinham além de transtornos de depressivos e ansiosos como transtorno de uso de substâncias, sintomas psicóticos e transtornos de personalidade foram excluídos da pesquisa. Em parte dos artigos selecionados era critério de inclusão ou exclusão não estar fazendo uso de psicofármaco no momento. Também foi critério de inclusão ou exclusão os participantes não terem passado por

psicoterapia anteriormente ou ter um tempo delimitado entre o tratamento psicoterápico fornecido durante a pesquisa e tratamentos anteriores.

DISCUSSÃO

Ritchey *et al.,* (2011), esclarecem que, a depressão de modo geral tem sido caracterizada por estados de humor deprimido, fadiga física e mental, perda de interesse por atividades diárias e dificuldade de sentir prazer. A depressão também pode ser definida por prejuízos na vida laboral e nas atividades sociais. O cérebro de pessoas com transtornos depressivos pode apresentar em exames de imagem alterações como: menores volumes subcorticais, volumes ventriculares maiores, e diminuição de substância cinzenta do córtex orbito- frontal (RITCHEY *et al.,* (2011).

Os transtornos de ansiedade são caracterizados por sintomas de apreensão, nervosismo, preocupações diante situações que geram incertezas, como destaca Groenewold *et al.,* (2013). Os transtornos de ansiedade podem ser desencadeados quando a pessoa não é capaz de atender as demandas do ambiente que está inserida ou quando percebe uma ameaça aos seus valores essenciai, pontuam ainda, os autores. As principais alterações neurobiológicas encontradas nos transtornos de ansiedade são as do hipocampo que está envolvido no processamento contexto ambiental, á amígdala que está envolvida na ativação de resposta ao medo e o córtex pré-frontal que participa na modulação do medo e na sua extinção.

Durante a revisão foi encontrado que a terapia cognitiva-comportamental foi capaz de aumentar a atividade do córtex-frontal junto com a região do núcleo accumbéns em pacientes com transtorno depressivo maior e isso foi correlacionado com maior capacidade dos pacientes que se submeteram ao tratamento com psicoterapia cognitiva comportamental a manter um bom controle inibitório e controlar pensamentos automáticos negativos, fatores ressaltados Ritchey *et al.,* (2011).

Ainda neste mesmo estudo foi possível comparar os pacientes que receberam a psicoterapia cognitiva comportamental com pacientes que receberam a psicoterapia de controle de fala que consiste em uma psicoterapia desenvolvida para testar o efeito da psicoterapia cognitivo-comportamental. Na psicoterapia de controle de fala os pacientes são ouvidos com empatia e podem expressar livremente seus sentimentos, mas diferentemente da terapia cognitiva comportamental não intervenções diretivas como reestruturação cognitiva e treino de novas habilidades. Os resultados da pesquisa indicam que os pacientes que receberam o tratamento com a psicoterapia cognitiva comportamental tiveram a atividade aumentada entre o córtex frontal e a do núcleo accumbens em comparação com os pacientes que receberam a

terapia de controle de fala (RITHCEY *et al.,* 2011).

Os achados da pesquisa corroboram com os achados de outros autores ao mostrar que uma menor ativação do córtex frontal está relacionada com sintomas depressivos. Sendo que o córtex frontal está envolvido na psicomotricidade, mediação emocional, e tomada de decisões. Sendo que essas funções muitas das vezes se encontram prejudicadas em pacientes com depressão (RITCHEY, *et al.,* 2011). Pode se dizer que o córtex frontal tem envolvimento na modulação de estruturas límbicas e mediação do comportamento emocional. Outra estrutura que tem sido relacionada com os transtornos depressivos e o núcleo accumbéns que é uma região do sistema nervoso central que tem participação na regulação do humor, motivação e resposta a recompensas. Estudos tem mostrado que o núcleo accumbéns em pacientes deprimidos apresentam uma atividade reduzida Etkin *et al.,* (2007).

Conforme os estudos de Kunasa *et al.,* (2019), depara-se com uma limitação nesse estudo sobre as mudanças na atividade cerebral de pacientes com transtorno depressivo maior e o fato de que parte dos participantes fazia uso de medicação antidepressiva. Estudos tem mostrado que a medicação antidepressiva pode aumentar a atividade do córtex pré-frontal ventromedial. O córtex pré-frontal ventromedial está envolvido no processamento cognitivo que é uma função que pode estar alterada na depressão. A medicação antidepressiva também está relacionada o aumento da atividade do córtex pre-frontal dorsolateral que está envolvido no processo de tomada de decisões, na capacidade de solucionar problemas e na capacidade de manipular informações. Sendo que no caso desse estudo a melhora dos sintomas depressivos pode ter se dado em grande parte pelo uso da medicação antidepressiva e não somente pelo efeito da psicoterapia (KUNASA *et al.,* 2019).

Outro estudo incluído no trabalho sobre pacientes como transtorno depressivo maior indica que após o tratamento com terapia cognitivo-comportamental tiveram a hipoativação do córtex pré-frontal ventromedial revertida e a diminuição da hipersensibilidade da amídala a estímulos negativos e neutros e isso foi correlacionado com a melhora na condição clínica, conforme ressaltado por Rozenthal *et al.,* (2004). Durante o estudo foi apresentado aos pacientes imagens com conteúdo positivos, neutros e negativos enquanto realizava uma varredura do cérebro por meio da técnica de ressonância magnética funcional e foi constatado que além das mudanças correlacionadas com a melhora dos sintomas os pacientes que tinham a região do córtex pré-frontal ventromedial mais preservada antes do tratamento eram os que

melhor respondiam às intervenções terapêutica, enfatizam os autores.

Uma possível explicação para a melhora dos pacientes da pesquisa seria que a amígdala é uma estrutura cerebral que está envolvida na identificação de estímulos emocionais positivos e negativos que sejam relevantes para o sujeito. A amígdala também tem interação com o corpo estriado que é uma estrutura responsável pelo sistema de recompensa e aprendizado emocional. Quando essas estruturas geram uma ativação maior para estímulos negativos e menor para estímulos positivos pode ocorrer uma percepção negativa sobre os eventos ocorridos na vida do sujeito Yokoyma *et al.;* (2018).

Em um estudo de Reinicke *et al.,* (2018),comparando o efeito clínico da terapia cognitiva-comportamental baseada na exposição em paciente com comorbidade depressiva no transtorno do pânico e agorafobia e em pacientes que não apresentam essa comorbidade foi possível verificar que a terapia cognitiva-comportamental se mostra efetiva para pacientes com transtornos ansiosos com comorbidade depressiva. Durante o estudo foi aplicado uma tarefa de condicionamento ao medo em pacientes com transtorno do pânico e agorafobia com sintomas depressivos e em pacientes sem comorbidade depressiva, após realizado um exame de ressonância magnética, foi observado que a terapia cognitiva-comportamental baseada em exposição foi efetiva nos dois grupos de pacientes, mas agem em áreas distintas do cérebro de cada um dos grupos de pacientes.

A terapia cognitiva- comportamental, de acordo com Reinicke *et al.,* (2018), parece diminuir a ativação da área do giro frontal inferior esquerdo em pacientes com transtorno do pânico e agorafobia sem a comorbidade depressiva. No caso dos pacientes transtorno com transtorno do pânico e agorofobia com comorbidade depressiva, a terapia cognitiva parece aumentar a ativação no córtex pré-frontal.

O fato de o giro frontal inferior estar hiperativo nos pacientes com transtorno do pânico e agorofobia, destaca Oliva *et al.,* (2021), colabora com achados de outros autores que encontraram maior ativação do giro frontal inferior esquerdo em pacientes com transtorno do pânico. O giro frontal inferior esquerdo está envolvido nas avaliações cognitivas negativas e a associação desta avaliação a um estado emocional (KIRCHER *et al.,* 2013).

A redução da atividade do giro frontal inferior esquerdo está relacionada a diminuição de cognições negativas e a redução da percepção de estímulos ameaçadores, asseguram Kircher *et al.,* (2013). Shin e Liberzon (2010), destacam

que, a melhora dos pacientes com transtorno do pânico e agorafobia com a comorbidade depressiva aconteceu principalmente após o aumento da atividade do córtex pré-frontal uma hipótese para esse efeito e que o córtex pre-frontal está envolvido nos processos de regulação emocional.

Outro estudo, de Manber Ball *et al.;* (2013), investiga a influência da rede de modo padrão na depressão sub- clínica. A depressão sub-clinica consiste em um quadro de saúde onde há a presença de sintomas depressivos, mas que no momento não preenche todos os critérios para depressão maior e causa grande impacto na qualidade de vida. Sendo que a rede de modo padrão é composta pelo córtex pré-frontal, hipocampo, lobo pariental inferior, giro do cíngulo posterior. O estudo concluiu que a melhora dos sintomas clínicos dos pacientes após se submeter a terapia cognitiva comportamental pode se dar pela redução da conectividade da rede geral de saliência e a rede de modo padrão, pois se acreditam que depois da intervenção, os participantes usavam as duas redes de modo mais autônomo (MANBER BALL *et al.,* 2013).

Quanto aos estudos de sobre mudanças na atividade cerebral de pacientes com transtorno do pânico que se submeteram à terapia cognitiva-comportamental, verificou-se que a atividade da amígdala reduziu após quatro sessões de psicoterapia a ponto de ser comparada à atividade da amídala a controles saudáveis, fato fomentado por Lueken *et al.,* (2019). Também foi possível ver uma redução da atividade do córtex pré-frontal dorso medial e no córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo após a psicoterapia. Uma provável explicação para a ativação aumentada do córtex pré-frontal antes do tratamento em pacientes com transtorno do pânico pode ser reflexo de estratégias mal adaptativas de autorregulação emocional e estratégias de esquivas que são muito comuns no transtorno do pânico, destaques trazidos pelos autores.

A presente pesquisa traz um achado singular sobre o transtorno do pânico, porque outros pesquisadores normalmente encontram uma hipoativação do córtex pré-frontal em pacientes com transtorno do pânico. De acordo com Holzschneider *et al.,* (2011), o córtex pré-frontal junto com o giro do cíngulo anterior tem a função do controle da atenção para estímulos externos e internos. A hipótese seria que uma alteração do córtex pre-frontal e giro do cíngulo anterior estaria relacionado a uma interpretação erronia de estimulo fisiológicos internos que poderia desencadear ataques de pânico.

Em um estudo randomizado que comparava quarenta e um pacientes com transtorno do pânico com quarenta e um participantes saudáveis que se submeteram a um teste de condicionamento ao medo durante um exame de ressonância magnética antes e após o tratamento com terapia cognitiva comportamental. O teste de condicionamento ao medo consistia em apresentar primeiramente estímulos neutros e estímulos aversivos separadamente (familiarização) e logo após pareava um estímulo neutro com um estímulo aversivo (aquisição) e por fim apresentava os estímulos neutros sem serem pareados com um estímulo aversivo (extinção). O estudo mostra que em comparação com controles saudáveis os pacientes com transtorno do pânico apresentam diante a um teste de condicionamento ao medo uma hiperativação da “rede do medo”. A rede do medo consiste na amigdala que é responsável pela experiência subjetiva de medo, insula anterior que responsável pela regulação da resposta ao medo e processamento das emoções, córtex cingulado anterior envolvido no processamento de ameaças e córtex pré-frontal que responsável por funções cognitivas e regulação das emoções. Após o tratamento com terapia cognitiva comportamental houve uma redução da atividade da ´´rede do medo´´ em pacientes com transtorno do pânico (WITTMANN, A. *et al.,* 2018).

Uma possível explicação para a redução dos sintomas nos pacientes com transtorno do pânico seria a redução da atividade cerebral de áreas associadas a “rede do medo” (POHLACK *et al.,* 2012). Normalmente a “rede do medo” tem sido descrita como sendo amigdala, tálamo, tronco cerebral e hipocampo. A “rede do medo” normalmente tem uma hiperatividade aos estímulos do ambiente em pacientes com transtorno do pânico, de acordo com Pohlack *et al.,* (2012). Segundo Mansson *et al.,* (2016), também tem sido demostrado que pacientes com transtorno de pânico apresentam uma menor ativação do córtex pré-frontal quando são submetidos a um teste de regulação emocional que consiste em apresentar imagens e frases desagradáveis e solicitado que os pacientes mantenham a resposta emocional ou reavaliem a resposta emocional durante um exame de ressonância magnética funcional.

Também foi feita uma pesquisa com quarenta e nove participantes com transtorno do pânico e agorafobia que realizaram um teste de condicionamento ao medo que constitui na apresentação de estímulos neutros e aversivos separadamente (familiarização) e logo em seguida e apresentado um estímulo neutro pareado a um estímulo aversivo (aquisição) e por fim e apresentado os estímulos neutros sem ser

pareados com estímulos aversivo (Extinção). Esse teste foi realizado durante um exame de ressonância magnética antes e após os pacientes se submeterem a terapia cognitiva comportamental (FREITAS-FERRARI, 2012). Os pacientes com menor ativação córtex cingulado tinham mais dificuldade de se beneficiar da terapia cognitivo-comportamental. O estudo também aponta que uma maior ativação de área do hipocampo tem sido associada com melhoras clínicas e isso se deve ao fato do efeito da terapia cognitiva comportamental envolve o aprendizado consciente de novas estratégias de enfrentamento, ressalta Freitas-Ferrari (2012). Sladky *et al.,* (2016) enfatiza que, uma possível explicação para menor atividade do córtex cingulado anterior em pacientes que não respondem a terapia cognitiva comportamental se deve ao fato que essa estrutura está envolvida no processo de extinção do medo e controle das emoções.

Em outro estudo, de Mansson *et al.,* (2017), que compara cinquenta e um pacientes com transtorno do pânico e agorafobia com controles saudáveis, antes e após o tratamento, foi observado que os pacientes tiveram uma redução da atividade do estriado ventral e amígdala após a intervenção com terapia cognitiva-comportamental. O fato de o estriado ventral estar com maior ativação antes da intervenção terapêutica, segundo o autor, pode ser relacionado à função dessa estrutura que participa no processo de antecipar estímulos ameaçadores. Além da redução da atividade da amígdala após tratamento, que sugere que essa região está relacionada com a regulação do medo, é passível de alteração com intervenções psicoterápicas. Apesar do estriado ventral ser uma das estruturas do sistema límbico que tem o papel de gerar a sensação de recompensa diante de estímulos reforçadores, ele também está envolvido no processo de condicionamento ao medo, esclarece Pohlack *et al.,* (2012).

Quanto ao transtorno de ansiedade social, foi verificado o efeito da terapia cognitivo-comportamental em vinte e seis participantes com transtorno de ansiedade social em comparação com vinte e seis controles saudáveis (MANSSON *et al.,* 2016). Nesse estudo com exame de bold/fmri, foi verificada a redução da atividade da amígdala relacionada à diminuição dos sintomas de ansiedade antecipatória e autocrítica em comparação com controles saudáveis. As principais limitações são o número limitado de participantes e o fato que muitos destes que se submeteram ao exame de neuroimagem faziam uso de psicofármacos (IRSS) e isso pode influenciar no funcionamento cerebral como um todo, esclarecem Mansson *et al.,* (2016).

Uma possível explicação para a melhora dos sintomas de ansiedade social se deve ao fato da amígdala ser uma estrutura cerebral relacionada com o sentimento de medo, destaca Freitas-Ferrrari *et al.,* (2010). Além que a redução da ativação da amigdala pode ser um possível preditor de sucesso terapêutico no caso do transtorno de ansiedade social, enfatizam. Uma limitação dos achados desses estudo e o fato de que parte dos participantes faziam uso de medicação da classe inibidora receptadora de serotonina. Tem estudos que vem mostrando que a amidala junto com o córtex orbito frontal tem grande quantidade de receptores de serotonina. Estudos tem mostrado que psicofármacos da classe IRSS inibem a recaptação de serotonina e assim aumentando a quantidade de serotonina no organismo que pode atuar na diminuição da hiperatividade da amigdala e aumentar a capacidade do córtex pré-frontal de exercer a regulação de outras áreas cerebrais (SLADKY *et al.*, 2015)

Outro estudo, de Mansson *et al.,* (2017), contou com treze pacientes com ansiedade social que foram acompanhados durante um ano com terapia cognitiva-comportamental mostrou que a redução dos sintomas de ansiedade está relacionada à diminuição da amídala. Durante o estudo, os pacientes foram submetidos a nove semanas de terapia cognitiva- comportamental e passaram por três ocasiões, por um exame de ressonância magnética e acompanhados durante um ano. O estudo sugere que, apesar do acompanhamento psicológico produzir mudanças no funcionamento do cérebro no período inicial do tratamento, somente quando ocorre uma mudança estrutural no cérebro decorrente de um acompanhamento mais prolongado que faz a melhora dos sintomas serem mais duradouras.

Em um levantamento com sessenta e dois participantes, feito por Young *et al.,* (2017), com transtornos de ansiedade social que se submeteram à terapia cognitiva-comportamental, ou à terapia de aceitação e compromisso, foi verificado que nos dois grupos houve melhora dos sintomas clínicos de maneira semelhante em comparação ao grupo controle de participantes saudáveis. Os participantes foram solicitados durante o exame de imagem a apertar um botão que correspondia a um afeto diante uma série de imagem que lhes era apresentado e isso era uma tarefa que pretendia avaliar a regulação emocional implícita. Houve uma relação entre a melhora clínica com a melhora da capacidade do córtex pre-frontal ventromedial de regular a hiperatividade da amigdala durante a tarefa de avaliação da regulação emocional (YOUNG, *et al.,* 2017).

Algumas das limitações do estudo foram o uso de algum medicamento por parte

da maioria dos participantes e o número de desistência de alguns participantes durante o processo de acompanhamento. A principal limitação desse estudo e o fato de que a medicação antidepressiva tem a capacidade de aumentar a atividade do córtex pré-frontal ventromedial que está relacionado nos processos cognitivos. Uma hipótese e que a medicação melhorando o funcionamento de estruturas relacionadas com o processamento cognitivo, segundo Yang *et al.,* (2023), os pacientes teriam melhor capacidade de criar estratégias mais eficientes para lidar com eventos antigênicos. Sendo que parte da melhora dos sintomas poderiam se dar por conta do uso da medicação antidepressiva.

CONCLUSÕES

A revisão dos artigos selecionados sugere que a psicoterapia tanto nos casos de transtornos ansiosos quanto depressivos reverte a hipoatividade em áreas do córtex pré-frontal. A melhora da funcionalidade dessa estrutura e sugestivo de uma melhor capacidade de controle emocional tanto na depressão quanto nos transtornos ansiosos. No caso dos transtornos depressivos o aumento da atividade do núcleo acumbéns, sendo que essa estrutura e crucial para os processos motivacionais que muitas das vezes se encontram prejudicados em pacientes com transtornos depressivos.

Também foi achado que a hiperativação da amigdala está relacionado com a sintomatologia dos transtornos ansiosos, junto com um controle deficitário do córtex pré-frontal das demais regiões do sistema límbico. O tratamento psicoterápico foi capaz de reverter a hipoatividade do córtex pré- frontal e diminuir a hiperatividade da amigdala. A limitações encontradas nos estudos são que muitos dos participantes faziam uso de medicação antidepressiva. A medicação antidepressiva tem sido relacionada com a melhora da funcionalidade do córtex pre-frontal e com a diminuição hiperatividade da amígdala.

REFERÊNCIAS

BERNARDINELI, A. J.; ARAÚJO, C. R. M. A.; BIANCHI, L. R. de O. Alterações morfológicas em cérebros de pessoas diagnosticadas com depressão: revisão integrativa da literatura. **Revista UNINGÁ**, v. 57, n. 4, p. 01–08, 2020.

CARDOSO, I. M. S.; PIRES, M. S.; NASCIMENTO, E. de S.; COELHO, V. A. T.; SOUZA, C. G. de; MACHADO, A. L. de O. Ansiedade: abordagem a partir da atenção farmacêutica. **Revista Saúde dos Vales**, v. 1, n. 1, 2023.

CARNEIRO, A. A. O.; FERREIRA, A.; DE ARAÚJO, D. B.; SOSA, M.; MORAES, E.; BAFFA, O. et al. **Revista Brasileira de Ensino em Física**, v. 22, p. 324–338, 1999.

COHEN, D. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 26, n. 2, p. 986–989, 1999.

CHARCHAT-FICHMAN, H.; FERNANDES, C. S.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Neurocognitive behavioral therapy: an interface between psychology and neuroscience. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 8, n. 1, p. 40–46, 2012.

CIRILLO, M. S.; ROZEIRA, C. H. B.; SILVA, M. F. da; DOMINGUES, M. G.; CRUZ, G. J. M. da; CARVALHO, R. C. S. de et al. O Upgrade do Cérebro: Neuroplasticidade e Neurotecnologia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 4, p. 1834–1863, 2024.

CORDIOLI, Aristides Volpato; GREVET, Eugenio H. **Psicoterapias.** Artmed, 2019. 771 p.

ETKIN, A.; WAGER, T. D. Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, p. 1476–1488, 2007.

FREITAS-FERRARI, M.C. et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: A systematic review of the literature. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, p. 565-580, 2010.

GROENEWOLD, N. A.; OPMEER, E. M.; DE JONGE, P.; ALEMAN, A.; COSTAFREDA, S. G. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: Evidence from a meta-analysis of fMRI studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, p. 152–163, 2013.

HOLZSCHNEIDER, K.; MULERT, C. Neuroimaging in anxiety disorders. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 453-461, 2011.

JIANG, Y.; ZOU, M.; WANG, Y.; WANG, Y. Nucleus accumbens in the pathogenesis of major depressive disorder: A brief review. **Brain Research Bulletin**, v. 196, p. 68–75, 2023.

KATAYAMA, N.; NAKAGAWA, A.; UMEDA, S.; TERASAWA, Y.; SHINAGAWA, K.; KIKUCHI, T. et al. Functional connectivity changes between frontopolar cortex and nucleus accumbens following cognitive behavioral therapy in major depression: A randomized clinical trial. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 332, p. 111643, 2023.

KATAYAMA, N.; NAKAGAWA, A.; UMEDA, S.; TERASAWA, Y.; SHINAGAWA, K.; KIKUCHI, T. et al. Functional connectivity changes between frontopolar cortex and nucleus accumbens following cognitive behavioral therapy in major depression: A

randomized clinical trial. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 332, p. 111643, 2023.

KIRCHER, T.; AROLT, V.; JANSEN, A.; PYKA, M.; REINHARDT, I.; KELLERMANN, T. et al. **Efeito da Terapia Cognitivo-Comportamental na Correlatos do Condicionamento do Medo no Transtorno do Pânico**. 2013.

KIRCHER, T.; AROLT, V.; JANSEN, A.; PYKA, M.; REINHARDT, I.; KELLERMANN, T. et al. Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 1, p. 93–101, 2013.

KUNASA, S. L.; YANG, Y.; STRAUBE, B.; KIRCHER, T.; GERLACH, A. L.; PFLEIDERER, B. et al. The impact of depressive comorbidity on neural plasticity following cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 451–460, 2019.

LIMA, C. L. S.; LIRA, S. M.; HOLANDA, M. O.; SILVA, J. Y. G. da; MOURA, V. B.; OLIVEIRA, J. de S. M. et al. Bases fisiológicas e medicamentosas do transtorno da ansiedade. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, e808997780, 2020.

LOPES, R. T.; DE CARVALHO, M.; DE OLIVEIRA, F. S. A neurobiologia da psicopatologia e psicoterapia e as implicações práticas de uma perspectiva materialista na definição de mente. **Universitas Psychologica**, v. 15, n. 5, 2016.

LUEKEN, U.; STRAUBE, B.; KONRAD, C.; WITTCHEN, H. U.; STRÖHLE, A.; WITTMANN, A. et al. Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. **American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 11, p. 1345–1355, 2013.

MAIA, R. da S.; ARAÚJO, T. C. S. de; SILVA, N. G. da; MAIA, E. M. C. Instruments for the evaluation of the therapeutic alliance. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 13, n. 1, 2017.

MANBER BALL, T. et al. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. **Psychological Medicine**, v. 43, n. 7, p. 1475-1486, jul. 2013.

MÅNSSON, K. N. T.; SALAMI, A.; CARLBRING, P.; BORAXBEKK, C. J.; ANDERSSON, G.; FURMARK, T. Structural but not functional neuroplasticity one year after effective cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. **Behavioural Brain Research**, v. 318, p. 45–51, 2017.

MÅNSSON, K.N.T. et al. Structural but not functional neuroplasticity one year after effective cognitive behaviour therapy for social anxiety disorder. **Behavioural Brain Research**, v. 318, p. 45-51, 2017.

MOCELIN, L. M.; ALVES FILHO, J. R. Estudo de prevalência de depressão e ansiedade durante a pandemia do COVID-19: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, e56111335245, 2022.

MONTEIRO, É. P.; FERREIRA, G. C. L.; SILVEIRA, P. S. da; RONZANI, T. M. Acceptance and commitment therapy (ACT) and stigma: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 11, n. 1, 2015.

OLIVA, A.; TORRE, S.; TARANTO, P.; DELVECCHIO, G.; BRAMBILLA, P. Neural correlates of emotional processing in panic disorder: A mini review of functional magnetic resonance imaging studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 282, p. 906–914, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Prevalência de transtornos de ansiedade no Brasil**. [s.l.: s.n., 2024]. Disponível em: https://www.who.int/brazil/ansiedade. Acesso em: 15 dez. 2024.

OSÓRIO, F. D. L.; MENDES, A. I. F.; PAVAN-CÂNDIDO, C. D. C.; SILVA, U. C. A. Psychotherapies: introductory concepts for healthcare students. **Medicina** (Ribeirão Preto Online), v. 50, supl. 1, p. 3, 2017.

POHLACK, S.T. et al. Activation of the ventral striatum during aversive contextual conditioning in humans. **Biological Psychology**, v. 91, n. 1, p. 74-80, set. 2012.

REINICKE, A.; THILO, K. V.; CROFT, A.; HARMER, C. J. Early effects of exposure-based cognitive behavior therapy on the neural correlates of anxiety. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, 2018.

RITCHEY, M.; DOLCOS, F.; EDDINGTON, K. M.; STRAUMAN, T. J.; CABEZA, R. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 5, p. 577–587, 2011.

ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 26, n. 2, p. 204–212, ago. 2004.

SALMON, C. E. G.; LEONI, R. F. Conectividade funcional cerebral utilizando técnicas de imagens por ressonância magnética. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 1, p. 66, 2019.

SANTOS, V. B. dos; VIEIRA, I. C. A.; LIRA, M. T. de L.; NOVA, I. C. V. **O uso do canabidiol no tratamento da ansiedade**: uma revisão narrativa. 13 set. 2023.

SHIN, L.M.; LIBERZON, I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p. 169-191, 2010.

SLADKY, R. et al. (S)-citalopram influences amygdala modulation in healthy subjects: A randomized placebo-controlled double-blind fMRI study using dynamic causal modeling. **NeuroImage**, v. 108, p. 243-250, mar. 2015.

WITTMANN, A.; SCHLAGENHAUF, F.; GUHN, A.; LUEKEN, U.; ELLE, M.; STOY, M. et al. Effects of cognitive behavioral therapy on neural processing of agoraphobia-specific stimuli in panic disorder and agoraphobia. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 87, n. 6, p. 350–365, 2018.

YANG, X.; KUMAR, P.; WANG, M.; ZHAO, L.; DU, Y.; ZHANG, B. Y. et al. Antidepressant treatment-related brain activity changes in remitted major depressive disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 330, 2023.

YOKOYAMA, S.; OKAMOTO, Y.; TAKAGAKI, K.; OKADA, G.; TAKAMURA, M.; MORI, A. et al. Effects of behavioral activation on default mode network connectivity in subthreshold depression: A preliminary resting-state fMRI study. **Journal of Affective Disorders**, v. 227, p. 156–163, 2018.

YOUNG, K. S.; BURKLUND, L. J.; TORRE, J. B.; SAXBE, D.; LIEBERMAN, M. D.; CRASKE, M. G. Treatment for social anxiety disorder alters functional connectivity in emotion regulation neural circuitry. **Psychiatry Research**: Neuroimaging, v. 261, p. 44–51, 2017.