

Alterações neuroplásticas subjacentes ao tratamento com terapia cognitivo comportamental

Neuroplastic changes underlying treatment with cognitive behavioral therapy

Cambios neuroplásticos subyacentes al tratamiento con terapia cognitiva conductual

Giovana Benassi Cezar¹, Lígia Renata Rodrigues Tavares²,
Thiago Pacheco de Almeida Sampaio³

1. Mestre em Neurociência do Comportamento e Cognição, pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Especialista em Reabilitação Neuropsicológica pela UFSCar. Especialista em Terapia Comportamental e Cognitiva em Saúde Mental pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Formada em Neuropsicologia pelo Centro de Estudos de Neurologia Prof. Dr. Antônio Branco Lefèvre, Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora e supervisora clínica do curso de graduação em Psicologia na Universidade de Araraquara (UNIARA). Araraquara-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1646-5860>

2. Farmacêutica, Doutora em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). São Carlos-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0624-2062>

3. Doutor em psicologia clínica, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Professor e supervisor clínico do curso de especialização em terapia comportamental cognitiva dos transtornos psiquiátricos, e coordenador da equipe de psicologia do Programa de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (AMBAN-IPq-HC-FMUSP). São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3879-1541>

Resumo

Introdução. Pacientes com distúrbios de ansiedade apresentam hiperatividade da amígdala, sendo que esta é parte de um circuito do medo envolvido na detecção de sinais de ameaça e na associação de respostas autonômicas. O córtex pré-frontal também modula em conjunto com regiões subcorticais envolvidas em respostas emocionais, sendo fundamental para a regulação da emoção. Portanto, é de extrema relevância estudar se essas e outras regiões encefálicas podem ser remodeladas por meio de intervenções psicológicas através das experiências e processos de aprendizagem mediados pela psicoterapia. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) utiliza-se de técnicas cognitivas, que buscam testar pensamentos disfuncionais, e de técnicas comportamentais que são aplicadas para modificar condutas relacionadas com o transtorno psiquiátrico em questão. **Objetivo.** Revisar a literatura acerca de alterações neuroplásticas subjacentes à resposta ao tratamento baseado em TCC, em indivíduos com transtornos de ansiedade, de acordo com os critérios do DSM-5. **Método.** Uma busca foi realizada usando os termos de pesquisa "neuroplasticity", "neural plasticity", "neural correlates" e "cognitive behavior therapy" e "anxiety", "anxiety disorders". **Resultados.** Foram encontrados oito estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Quatro estudos foram concluídos nos últimos cinco anos, sugerindo que a indução de plasticidade neuronal pela TCC é uma linha de estudo recente. Os principais achados mostraram que a TCC induziu alterações neuroplásticas em pacientes com diversos transtornos de ansiedade. **Conclusão.** Em todos os estudos, as sessões com TCC atenuaram a hiperatividade da amígdala e restauraram a baixa atividade do córtex pré-frontal, induzindo a neuroplasticidade.

Unitermos. Terapia Cognitivo Comportamental; Transtornos de ansiedade; Plasticidade Neuronal

Abstract

Introduction. Patients with anxiety disorders present amygdala hyperactivity, which is part of a fear circuit involved in the detection of threat signals and in the association of autonomic

responses. The prefrontal cortex also modulates along with subcortical regions involved in emotional responses and is critical for emotion regulation. Therefore, it is extremely important to study whether these and other brain regions can be remodeled through psychological interventions by experiences and learning processes mediated by psychotherapy. Cognitive-behavioral therapy (CBT) uses cognitive techniques which test dysfunctional thoughts and behavioral techniques that are applied to modify behaviors related to the psychiatric disorder in question. **Objective.** This study aims to review the literature on neuroplastic alterations underlying the response to CBT-based treatment in individuals with anxiety disorders, according to the DSM-5 criteria. **Method.** A search was performed using the terms "neuroplasticity", "neural plasticity", "neural correlates" and "cognitive behavior therapy" and "anxiety, "anxiety disorders". **Results.** Eight studies were found which comply with the inclusion criteria. Four studies have been completed in the last five years, suggesting that neuroplasticity induced by CBT is a recent line of study. The main findings showed a positive effect of CBT in induced neuroplastic changes in patients with several anxiety disorders. **Conclusion.** In all studies, CBT sessions attenuated amygdala hyperactivity and restored low prefrontal cortex activity, inducing neuroplasticity.

Keywords. Cognitive Behavioral Therapy; Anxiety Disorders; Neuroplasticity

Resumen

Introducción. Los pacientes con trastornos de ansiedad presentan hiperactividad de la amígdala, que forma parte de un circuito de miedo implicado en la detección de señales de amenaza y en la asociación de respuestas autonómicas. La corteza prefrontal también modula en conjunto con las regiones subcorticales involucradas en las respuestas emocionales y es fundamental para la regulación de las emociones. Por ello, es de suma importancia estudiar si estas y otras regiones cerebrales pueden ser remodeladas mediante intervenciones psicológicas mediante experiencias y procesos de aprendizaje mediados por la psicoterapia. La terapia cognitivo-conductual (TCC) utiliza técnicas cognitivas que prueban pensamientos disfuncionales y técnicas conductuales que se aplican para modificar comportamientos relacionados con el trastorno psiquiátrico en cuestión. **Objetivo.** Revisar la literatura sobre las alteraciones neuroplásticas que subyacen a la respuesta al tratamiento basado en la TCC en personas con trastornos de ansiedad, según los criterios del DSM-5. **Método.** Se realizó una búsqueda utilizando los términos "neuroplasticity", "neural plasticity", "neural correlates" y "cognitive conduct therapy" y "anxiety, "anxiety disorders". **Resultados.** Se encontraron ocho estudios que cumplir con los criterios de inclusión. Se han completado cuatro estudios en los últimos cinco años, lo que sugiere que la neuroplasticidad inducida por la TCC es una línea de estudio reciente. Los principales hallazgos mostraron un efecto positivo de la TCC en los cambios neuroplásticos inducidos en pacientes con varios trastornos de ansiedad. **Conclusión.** En todos los estudios, las sesiones de TCC atenuaron la hiperactividad de la amígdala y restauraron la baja actividad de la corteza prefrontal, lo que indujo neuroplasticidad.

Palabras clave. Terapia Cognitiva Conductual; Trastornos de Ansiedad; Plasticidad Neuronal

Trabalho realizado na Escola de Educação Permanente (EEP) e Programa de Ansiedade (AMBAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). São Paulo-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 21/06/2022

Aceito em: 13/10/2022

Endereço de correspondência: Giovana Benassi Cezar. E-mail: giovanabcezar@gmail.com

INTRODUÇÃO

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem se mostrado eficaz para uma extensa diversidade de transtornos psiquiátricos, particularmente para os transtornos de ansiedade. Caracteriza-se como uma

psicoterapia breve, com enfoque no atual momento, estruturada, voltada para solucionar problemas e modificar comportamentos e pensamentos disfuncionais¹.

Esta abordagem se baseia na premissa de que os processos cognitivos estão implicados no desenvolvimento e manutenção de psicopatologias, em especial no que se refere ao sofrimento emocional e ao comprometimento do funcionamento. De acordo com a literatura, estes processos provavelmente se mostram presentes no decorrer das sessões, exigindo que o terapeuta adapte as intervenções para melhor atender as demandas do paciente².

Neste sentido, a prática clínica através da TCC proporciona ao indivíduo o aprendizado de novas habilidades capazes de alterar processos comportamentais, cognitivos e emocionais disfuncionais, de forma prolongada³. O uso do processo de modificação cognitiva por meio da TCC tem demonstrado ser eficaz para inúmeros transtornos mentais, como a depressão, dependência química, explosão de raiva, transtorno do estresse pós-traumático, compulsão e transtornos ansiosos em geral, entre outros^{1,3}.

Evidências científicas sugerem que a TCC tem sido tão eficaz quanto ao uso de medicamentos. De modo geral, recaídas acontecem com menos regularidade quando comparada com outras formas de psicoterapia e com a psicofarmacoterapia^{4,5}. Sob este aspecto, pesquisas em torno de intervenções psicológicas têm se mostrado avançadas, visto que enfatizam práticas clínicas baseadas em evidências científicas, como é o caso da TCC.

A literatura tem demonstrado grandes contribuições em relação ao entendimento do impacto da TCC nas regiões pré-frontais do cérebro e na atividade cognitiva e comportamental, bem como, em sua associação^{6,7}. Neste sentido, vale ressaltar que, nos últimos anos, a atividade encefálica tem se mostrado promissora frente aos avanços de pesquisas relacionadas à exploração e às descobertas sobre o sistema nervoso⁷.

O cérebro humano, embora possua várias capacidades inatas, está ligado à aprendizagem de novas capacidades cognitivas e comportamentais⁸. Neste sentido, estudos demonstram que o cérebro na fase adulta, é completamente atribuído de plasticidade^{9,10}, sugerindo que está bem constituído para a aprendizagem ao longo da vida e para adaptação ao ambiente¹⁰. A plasticidade neuronal é definida como a capacidade do cérebro se reorganizar e construir novas redes e conexões neurais, estabelecendo suas atividades em resposta aos novos estímulos mudanças ambientais⁹. Assim, foram caracterizadas cinco formas de plasticidade neuronal existentes no sistema neural: a regenerativa, a axônica, a sináptica, a dendrítica e a somática, que podem sofrer influência do ambiente externo, recebendo estímulos direta e indiretamente⁸. Além do mais, a plasticidade possui a propriedade de realizar diversas conexões neurais por meio das constantes interações existentes entre o ambiente externo e o organismo⁸. Conseqüentemente, a competência em modificar as atividades neurais associadas à psicoterapia, possui relação

com as modificações estruturais e funcionais ligadas à comunicação sináptica intrinsecamente relacionada à memória e à aprendizagem⁹.

O cérebro, de maneira sucinta, é composto pelo córtex cerebral e por três estruturas mais profundas: os núcleos da base, encarregados pela regulação do desempenho motor, o hipocampo e os núcleos da amígdala¹¹. O córtex cerebral é encarregado pela percepção, funções cognitivas como a aprendizagem, memória, inteligência e linguagem, bem como pelo comportamento, entre outros¹². Dentre as variadas funções, o cérebro humano também faz o registro das emoções. Sob este aspecto, o sistema límbico refere-se à conexão anátomo-funcional entre estruturas encefálicas dispostas às reações e aos comportamentos emocionais, sociais, assim como relacionadas à memória e ao aprendizado⁷. Ressalta-se que a amígdala e o hipotálamo possuem grande importância e influência sobre os circuitos emocionais, bem como outras regiões corticais como o córtex insular, o córtex pré-frontal, entre outras¹³.

Deste modo, a avaliação dos padrões cognitivos disfuncionais proporciona novas interpretações e, assim, novos aprendizados. Como resultado, a prática psicoterapêutica pode alterar os circuitos neurais, visto que a repetição de novas práticas gera novos pensamentos e aprendizados, e o córtex pré-frontal possibilita a reavaliação das contingências, e a substituição de esquemas desadaptativos por outros mais funcionais^{9,13}.

Nesse contexto, a avaliação de situações estressantes ocasiona no sujeito maior atividade no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, e assim, elevam-se as secreções de cortisol e conseqüentemente ocorre uma acentuação da atividade do sistema límbico, levando a um predomínio límbico sobre as funções frontais. O desequilíbrio causado pelo aumento da atividade da amígdala leva o indivíduo a uma falta de capacidade de reexaminar cognições negativas, desenvolvendo assim, como exemplo, sintomas do tipo depressivo¹⁴. Assim, com o sistema límbico hiperativado, novos circuitos com informações negativas são fortalecidas, favorecendo cognições desadaptativas e diminuindo a atividade do córtex pré-frontal¹⁴.

Seguindo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V), da American Psychiatric Association (APA)¹⁵, os Transtornos de Ansiedade são classificados em: Transtorno de Ansiedade de Separação, Mutismo Seletivo, Fobia Específica, Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social), Transtorno de Pânico, Especificador de Ataque de Pânico, Agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno de Ansiedade induzido por Substância/Medicamento, Transtorno de Ansiedade devido a outra condição médica, Outro Transtorno de Ansiedade Especificado, Transtorno de Ansiedade não especificado.

Sob este aspecto, a TCC dedica-se à identificação e reestruturação de vieses cognitivos característicos dos Transtornos de Ansiedade e tem demonstrado, por meio da

prática clínica, sua grande eficácia na redução dos sintomas⁶. Estudos sugerem que as estratégias utilizadas pela TCC podem levar à diminuição da síntese de cortisol, resultando em uma menor atividade da amígdala e maior ação de estruturas como o córtex pré-frontal⁹. Em situações de estresse agudo ocorre a ativação desses receptores, acarretando maior desempenho cognitivo¹⁶. No entanto, em episódios de estresse crônico, observa-se uma atenuação no desempenho de tarefas cognitivas^{14,16}.

Sintetizando, o aprendizado gerado por meio dos processos psicoterapêuticos promove mudanças biológicas nas conexões sinápticas e também nas manifestações neurofisiológicas, logo, a plasticidade neuronal alusiva à memória e ao aprendizado é capaz de transformar, compensar, produzir e regular as funções neurais importantes à vida adaptativa do paciente¹⁷; consolidando-se com o equilíbrio emocional, alterando funções neurais através do processamento cognitivo e gerando novos aprendizados¹⁷.

Diante do exposto, definiu-se a seguinte pergunta de pesquisa: Que possíveis alterações há na resposta neural após intervenção da TCC em indivíduos com Transtorno de Ansiedade? A partir disso, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca de alterações neuroplásticas subjacentes à resposta ao tratamento baseado em TCC, em indivíduos com Transtorno de Ansiedade, de acordo com os critérios do DSM-5.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão da literatura sobre o tema proposto acima. O processo de seleção dos artigos científicos foi sistemático e realizado com o auxílio das diretrizes do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), sendo conduzido em três etapas. Na primeira etapa definiu-se o portal de artigos PubMed como a base de dados, bem como, os descritores utilizados. Não foi estipulado um período específico para busca das publicações, considerando o número escasso de estudos que abordam essa temática. Utilizou-se combinações de descritores que pudessem abarcar o tema de revisão: *neuroplasticity* OR *neural plasticity* OR *neural correlates* AND "CBT" OR "cognitive behavior therapy" AND anxiety OR "anxiety disorders". Ainda, definiu-se os tipos de estudos: estudos experimentais (tanto longitudinais, como transversais) que tenham sido publicados em periódicos científicos; trabalhos em língua inglesa e portuguesa. Como critérios de exclusão, considerou-se revisões bibliográficas, sistemáticas e meta-análises, bem como, estudos cuja íntegra não foi localizada.

Na segunda etapa, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, como: i) População: indivíduos com diagnóstico de transtorno de ansiedade; ii) Intervenção: intervenção em terapia cognitivo-comportamental comparado à um grupo controle, a fim de garantir avaliar se a intervenção teve um efeito; bem como, comparação das respostas neurais entre os grupos. Os

artigos que se adequaram aos critérios foram pré-selecionados, com base no título e no resumo. Posteriormente, uma análise minuciosa, na íntegra, desses artigos foi realizada, para definir o número final de estudos revisados.

Na terceira etapa, após levantamento e tabulação das informações disponíveis nos artigos, foi selecionado um total de 8 artigos. A busca foi realizada no mês de agosto de 2021.

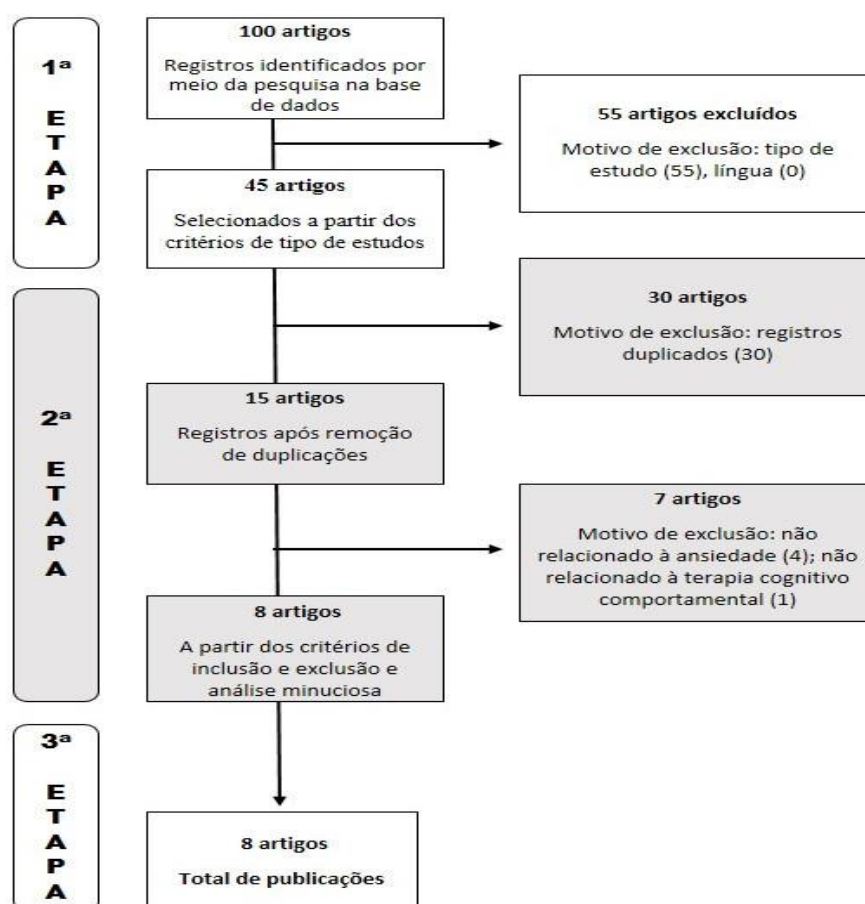
RESULTADOS

A Figura 1 ilustra as etapas de seleção dos artigos da presente revisão. Com base nas palavras-chaves foram identificados cem artigos na base de dados Pubmed, o que definiu a primeira etapa. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, definiu-se um número final de quinze artigos, determinando assim a segunda etapa. Durante a terceira etapa de seleção dos artigos, foram excluídos mais cinco estudos, totalizando assim oito publicações¹⁷⁻²⁴.

Por meio do cruzamento de descritores já mencionados e aplicação dos critérios de inclusão, foram identificados um total de oito estudos, incluindo um total de 471 pacientes que passaram pelas sessões de TCC e atenderam aos critérios dos autores. Destes 471 pacientes, 35 (7,43%) pacientes receberam as sessões de TCC via internet e 436 (92,56%) receberam as sessões de TCC presencialmente. Os oito estudos incluídos nesta revisão avaliaram pacientes com diversos tipos de transtornos de ansiedade, entre eles, quatro estudos avaliaram pacientes com transtorno de

ansiedade social (fobia social), dois estudos avaliaram pacientes com transtorno do pânico com agorafobia, um estudo avaliou pacientes com transtorno do pânico e um estudo avaliou pacientes com transtorno de ansiedade generalizada.

Figura 1. Fluxograma baseado no PRISMA do processo de seleção de artigos a serem incluídos na revisão, em etapas.



Referente a idade dos pacientes, dos oito artigos encontrados, apenas dois não mencionaram a faixa etária dos pacientes, com isso dos seis artigos que constavam a

idade, esta compreendeu entre 18 e 65 anos. Ao caracterizar os estudos observou-se que dos oito estudos, quatro estudos foram concluídos nos últimos cinco anos. Ademais, duas publicações eram de 2013. No ano de 2014 e 2016 verificou-se um artigo para cada ano. Duas publicações eram de 2017, uma de 2018 e uma de 2019 (Tabela 1).

Tabela 1. Análise descritiva dos estudos incluídos.

Autor e ano	População (n)	Tipo de Transtorno de acordo com DSM-V	Tipo intervenção	Tempo intervenção	Método de imagem	Resultados: Achados neuroplásticos (Controle x intervenção)
Gorka <i>et al.</i> (2019) ¹⁸	55 pacientes entre 18 e 65 anos	Transtorno de ansiedade generalizada	ISRS ou TCC	12 semanas	fMRI	Os resultados mostraram que ambos os tratamentos com ISRS e TCC atenuaram da mesma forma a atividade da ínsula e da amígdala durante a percepção da emoção, e uma maior diminuição relacionada ao tratamento na ínsula e na atividade da amígdala foi correlacionada com uma maior redução nos sintomas de ansiedade.
Lueken <i>et al.</i> (2013) ¹⁹	49 pacientes (não mencionado a idade)	Transtorno do pânico com agorafobia	TCC baseada na exposição	12 sessões duas vezes por semana	fMRI	Os não respondedores exibiram ativação aumentada no córtex cingulado anterior direito, hipocampo e na amígdala em comparação com os respondentes. As ativações aumentadas entre os que não responderam se normalizaram após a TCC. O tratamento bem-sucedido foi caracterizado pelo aumento da ativação do hipocampo ao processar contingências de estímulos.
Månsson <i>et al.</i> (2017) ²⁰	13 pacientes entre 20 e 57 anos	Transtorno de ansiedade social	TCC	9 semanas	BOLD-fMRI	Diminuição do volume da substância cinzenta da amígdala do pré-tratamento até o acompanhamento de um ano foi evidente em respondentes (54%), entretanto 46% da amostra (não respondentes) não respondeu ao tratamento de longo prazo.
Månsson <i>et al.</i> (2013) ¹⁷	22 pacientes entre 19 e 57 anos	Transtorno de ansiedade social	TCC ou MVA (controle)	9 semanas TCC 4 semanas MVA	fMRI	A reatividade da amígdala, córtices pré-frontais ventrolateral direito e dorsolateral diminuíram relativamente durante a tarefa de processamento facial emocional e após a TCC realizada via internet comparada com MVA.
Månsson <i>et al.</i> (2016) ²¹	52 pacientes entre 18 e 57 anos	Transtorno de ansiedade social	TCC ou MVA (controle)	9 semanas TCC 4 semanas MVA	BOLD-fMRI	O volume da substância cinzenta e a responsividade neural na amígdala bilateral diminuíram após a TCC em comparação ao grupo controle.
Reinecke <i>et al.</i> (2018) ²²	28 pacientes (não mencionado a idade)	Transtorno do pânico	TCC	4 semanas	fMRI	Quatro sessões de TCC reduziram a ativação do córtex pré-frontal dorsomedial e dorsolateral em resposta a imagens emocionais em geral, e reduziram a ativação na amígdala e do giro temporal médio superior esquerdo.
Straube <i>et al.</i> (2014) ²³	210 pacientes entre 30 e 46 anos	Transtorno do pânico com agorafobia	TCC	12 sessões	fMRI	Genótipo GG (portadores do gene 5-HT1A) apresentou maior ativação da atividade na amígdala bilateral, hipocampo e estruturas predominantemente parietais, temporais e cerebelares antes e após a TCC comparado aos portadores do alelo CC (não portadores do gene 5-HT1A). Os portadores de GG demonstraram efeitos reduzidos da TCC em regiões incluindo a ínsula bilateral e o córtex cingulado anterior. Apesar dessas diferenças entre o genótipo, ambos os grupos demonstraram apenas melhoras clínica após a TCC e não plásticas.
Young <i>et al.</i> (2017) ²⁴	42 pacientes entre 18 e 45 anos	Transtorno de ansiedade social	TCC	12 semanas	fMRI	Maior conectividade funcional entre amígdala e córtex pré-frontal entre controle saudável e pacientes com transtorno de ansiedade social, e mudanças relacionadas ao tratamento na conectividade funcional da amígdala para o córtex pre frontal.

TCC: Terapia Cognitivo Comportamental; fMRI: Ressonância magnética funcional por imagem (do inglês: *Functional magnetic resonance imaging*); MVA: modificação do viés de atenção; BOLD: Imagens de contraste dependentes do nível de oxigênio no sangue (do inglês: *Blood-oxygen level-dependent*); ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

As ferramentas utilizadas nos estudos para avaliação foram ressonância magnética funcional por imagem (fMRI= do inglês: *Functional magnetic resonance imaging*) e também através da técnica BOLD/fMRI: imagens de contraste dependentes do nível de oxigênio no sangue (do inglês: *Blood-oxygen level-dependent*). A imagem dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD) é a técnica padrão usada para gerar imagens em estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) e se baseia em diferenças regionais no fluxo sanguíneo cerebral para delinear a atividade regional.

No que diz respeito ao tipo de estudo, duas publicações eram de estudos clínicos randomizados e seis eram estudos clínicos randomizados controlados. Neste sentido, em relação aos achados neuroplásticos, os resultados demonstraram que ambas as sessões de TCC, realizadas virtualmente ou presencialmente foram eficazes em incitar a plasticidade neuronal, confirmado através dos exames de ressonância magnética funcional por imagem. Em sete estudos avaliados houve aumento da atividade do córtex pré-frontal, córtex insular ou hipocampo, juntamente com a diminuição da ativação do complexo amigdalóide. Assim, em apenas um estudo a TCC reduziu a ativação do córtex pré-frontal dorsomedial bilateral e dorsolateral esquerdo, e também reduziu a ativação na amígdala.

DISCUSSÃO

A presente revisão teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento isolado com terapia cognitivo-comportamental, em indivíduos com Transtorno de Ansiedade, de acordo com os critérios do DSM-5¹⁵, sobre possíveis alterações neuroplásticas induzidas pelo tratamento. Em geral, observou-se que dos estudos inseridos na busca houve predomínio relacionado ao aumento da atividade do córtex pré-frontal e hipoativação da amígdala após as sessões de TCC. Sob este aspecto, correlatos neurais de condicionamento e extinção do medo foram medidos usando ressonância magnética funcional antes e depois de um programa de TCC em pacientes com transtorno do pânico com agorafobia¹⁹. Inicialmente, os pacientes foram selecionados através de uma linha de base, e após foram divididos em responsivos e não responsivos de acordo com os sintomas característicos da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton e aplicados para o condicionamento e extinção do medo. Os pacientes não responsivos exibiram ativação aprimorada no córtex cingulado anterior, no hipocampo e na amígdala em resposta a um sinal de segurança. Embora esse padrão de ativação tenha sido parcialmente resolvido no grupo de não responsivos após a TCC, o tratamento bem-sucedido foi caracterizado pelo aumento da ativação do hipocampo direito ao processar contingências de estímulo¹⁹. A resposta ao tratamento foi associada a um acoplamento funcional inibitório entre o córtex cingulado anterior e a amígdala que

não se alterou ao longo do tempo. Entretanto, a ausência de resposta entre os não responsivos foi associada a uma falta de acoplamento entre o circuito córtex cingulado anterior-amígdala que não sofreu alterações após a TCC¹⁹. Cabe ressaltar ainda que a amígdala compreende vários núcleos, subdivididos em subnúcleos, que fazem conexões distintas. Essas conexões determinam as respostas eliciadas de acordo com as vias ativadas²⁵. Por exemplo, a ativação da via basolateral-núcleo central produz efeito ansiolítico, enquanto a ativação da via basolateral-hipocampo ventral resulta em efeito ansiogênico²⁵. Ademais, as conexões recíprocas do córtex insular com o córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e amígdala podem permitir que a informação aferente seja integrada com a informação relacionada à afeto e atenção, além de informações cognitivas complexas relacionadas ao humor, expectativa e emoção²⁶. A partir dos achados, sugere-se que uma rede cerebral entre córtices insular, pré-frontal e cingulado anterior e amígdala estão associadas à resposta ao tratamento em pacientes com transtorno de pânico com agorafobia. Destaca-se que a agorafobia é definida pelo DSM-5¹⁵ como um quadro de ansiedade caracterizado por intensa apreensão ou ansiedade diante de duas ou mais das seguintes situações: usar transporte público, estar em espaços abertos ou em lugares fechados, ficar em uma fila ou estar entre uma multidão, ficar sozinho ou sair sozinho, entre outras. O indivíduo com diagnóstico de agorafobia passa a apresentar ansiedade e apreensão diante dessas situações, por acreditar que seria

difícil escapar do local ou conseguir ajuda, caso apresentasse sintomas de pânico ou outros sintomas constrangedores, passando, então, a evitar as situações temidas, ou solicitar a presença de algum acompanhante para enfrentá-las^{15,19}.

Do mesmo modo, importantes alterações neuroplásticas no sistema límbico ocorrem após a TCC realizada via internet em pacientes com transtorno de ansiedade social¹⁷. Além disso, uma ativação diferencial significativa da amígdala esquerda foi encontrada com reatividade diminuída após a TCC¹⁷. Como demonstrado anteriormente, a amígdala é parte de um circuito de medo envolvido na detecção de sinais de ameaça e na coordenação de respostas autonômicas¹³ e o transtorno de ansiedade social é um transtorno que está associado intimamente a uma atividade acentuada da amígdala¹³. Sendo assim, dentre as principais alterações encontradas destacam-se aumento da atividade do córtex pré-frontal medial junto com diminuição da amígdala esquerda após a TCC realizada via internet. Os resultados apresentados são promissores para a TCC realizada de modo online para pacientes com transtorno de ansiedade social¹⁷.

Dadas as descobertas acima, em outros dois estudos, o efeito da TCC sobre a plasticidade neuronal em pacientes com transtorno de ansiedade social foi amplamente abordado^{20,21}. Este tipo de transtorno é caracterizado por medo persistente e intenso de ser envergonhado, humilhado ou avaliado negativamente em situações sociais, e frequentemente se apresenta como ansiedade ou medo

excessivo, além de comportamentos de esquiva em situações que envolvem interações sociais¹⁵, podendo gerar um impacto significativo no âmbito ocupacional, acadêmico e/ou social, bem como sofrimento acentuado^{15,20,21}. Os estudos apontaram que a amígdala, o córtex cingulado anterior, o córtex insular e o hipocampo têm papéis centrais na aquisição e expressão do medo, bem como observou-se que uma resposta neural exagerada nessas regiões tem sido comumente relatada entre os vários tipos de transtornos de ansiedade²¹. Em face do exposto, tratamentos direcionados à ansiedade, como a TCC e medicamentos antidepressivos demonstraram diminuir a responsividade neural na amígdala.

Um ensaio clínico randomizado examinou as mudanças relacionadas à TCC no cérebro usando uma abordagem de neuroimagem multimodal²¹. Foram avaliadas a relação entre a plasticidade neuronal estrutural (volume da massa cinzenta) e as alterações funcionais (dependente do nível de oxigênio no sangue, responsividade BOLD) em pacientes tratados com TCC ou com um sistema de tratamento de controle^{20,21}. Subsequentemente, os participantes foram instruídos a ler frases e apertar um botão usando a mão direita como confirmação. As frases continham críticas dirigidas ao participante ou a terceiros e a TCC foi realizada ao longo de um período de 9 semanas, e um feedback por escrito uma vez por semana foi fornecido aos pacientes. Como desfecho, tanto o volume da massa cinzenta quanto a responsividade neural na amígdala bilateral diminuíram após

o tratamento. O volume de massa cinzenta da amígdala esquerda foi positivamente associado à gravidade dos sintomas antes do tratamento, e o volume da amígdala diminuiu significativamente com a TCC, correlacionando-se positivamente com a melhora dos sintomas em ambos os hemisférios. Esses dados sugerem que a plasticidade neuronal estrutural na amígdala é um alvo importante para o tratamento psicossocial da ansiedade.

Dando continuidade ao estudo, avaliou-se também os efeitos a longo prazo da TCC realizada via internet, no que tange à plasticidade neuronal estrutural e funcional, em pacientes com diagnóstico de transtorno de ansiedade social²⁰. Inicialmente, os sujeitos foram instruídos a realizar uma tarefa de falar em público por 2 minutos após ressonância magnética. Posteriormente, o protocolo de TCC foi realizado por um terapeuta via internet e englobou uma intervenção baseada em 9 semanas com suporte online semanal de um psicólogo. Quanto às avaliações pós-tratamento, foram realizados 3 exames de imagem ao longo de um ano e a resposta clínica em um ano de acompanhamento foi determinada usando uma entrevista clínica e a escala *Clinically Global Impression-Improvement* e foi administrada por dois médicos independentes cegos às condições experimentais e avaliações prévias. Os sujeitos foram orientados a ler frases e, em seguida, confirmar pressionando um botão com a mão direita. As frases consistiam em “você é estúpido”; em relação à crítica dirigida a um colega, por exemplo, “Ele é estúpido”, apresentadas

por no máximo de 2500ms. Assim, demonstrou-se que dos 13 participantes que passaram por avaliação de neuroimagem por um ano, 7 foram classificados como respondedores ao tratamento (54%) e 6 como não respondedores (46%) de acordo com a escala mencionada anteriormente. A escala de avaliação *Clinically Global Impression-Improvement* avalia a gravidade dos sintomas, resposta ao tratamento e eficácia dos tratamentos em estudos de pacientes com transtornos psiquiátricos²⁷. Ademais, os respondentes ao tratamento tiveram uma redução significativamente maior no volume da massa cinzenta da amígdala esquerda do pré-tratamento até um ano de acompanhamento. Além disso, de acordo com o achado anterior do grupo²¹, a redução da ansiedade antecipatória relacionada ao estado do pré-tratamento ao acompanhamento foi positivamente associada à redução da amígdala esquerda, mas não da amígdala direita. Assim, agrupando os achados deste estudo, a plasticidade neuronal ocorre imediatamente após as sessões de TCC em casos de transtorno de ansiedade social, entretanto um ano após a TCC apenas a diminuição do volume da massa cinzenta da amígdala do pré-tratamento para o acompanhamento de um ano foi evidente em respondedores, mas a diminuição da responsividade neural da amígdala não discriminou entre respondentes e não respondedores ao tratamento de longo prazo no mesmo período de tempo. Deste modo, sugere-se que as alterações na amígdala ocorram imediatamente após intervenções em casos de transtorno de ansiedade social,

mas apenas as mudanças estruturais, e não funcionais, estão associadas à resposta clínica de longo prazo à TCC.

Seguindo a mesma linha dos estudos anteriores, a conectividade funcional em circuitos neurais de regulação da emoção em um ensaio clínico randomizado e controlado de TCC para transtorno de ansiedade social foi investigado²⁴. Os participantes foram submetidos ao exame de imagem de ressonância magnética durante a execução de uma tarefa de regulação emocional implícita antes do tratamento com 12 semanas de TCC. Após o tratamento os pacientes apresentaram uma maior conectividade funcional entre amígdala e córtex pré-frontal, comparados aos controles saudáveis e pacientes com transtorno de ansiedade social, além de mudanças relacionadas ao tratamento na conectividade funcional entre amígdala e córtex pré-frontal.

Conforme mencionado anteriormente, o modelo neurobiológico predominante de Transtornos de Ansiedade sugere que a hiper-reatividade da amígdala a estímulos de medo ou ameaçadores está associada à reatividade emocional elevada, enquanto o processamento interrompido em regiões pré-frontais está ligado a deficiências na regulação emocional¹³. A investigação em torno do transtorno de ansiedade social evidenciou repetidamente uma reatividade elevada da amígdala a estímulos sociais ou emocionais cuja extensão demonstrou estar correlacionada com a gravidade dos sintomas^{13,14}. Por fim, demonstrou-se pela primeira vez que a maior redução dos sintomas, obtida a partir da TCC, foi associada a uma conectividade funcional

menos reativa da amígdala via córtex pré-frontal durante a regulação da emoção.

Além de pesquisas sobre o efeito da TCC no transtorno de ansiedade social como citado nos estudos acima, o efeito da TCC baseada em exposição também foi abordado em pacientes com transtorno no pânico²². Este transtorno é caracterizado por episódios de medo intenso acompanhados de alterações autonômicas e respiratórias, como taquicardia, sudorese e falta de ar¹⁵. Os ataques recorrentes acontecem inesperadamente e são fonte de considerável sofrimento para o indivíduo, muitas vezes levando ao desenvolvimento de agorafobia e outros comportamentos de evitação^{15,22}. Com isso, em um ensaio clínico randomizado e controlado, os pacientes não medicados com transtorno do pânico receberam quatro sessões semanais de TCC baseada na exposição ou então foram alocados para um grupo de espera, denominado controle²². Durante o exame de ressonância magnética funcional, os pacientes realizaram uma tarefa de regulação da emoção, observando imagens negativas ou diminuindo intencionalmente o afeto negativo usando estratégias previamente ensinadas. Neste estudo, os terapeutas eram psicólogos treinados para aplicar TCC orientada; e o tratamento foi uma versão compacta da intervenção clínica e envolveu quatro sessões semanais de TCC baseada em exposição. Os resultados demonstraram que apenas quatro sessões de TCC reduziram a ativação do córtex pré-frontal dorsomedial bilateral e dorsolateral esquerdo em resposta a imagens emocionais em geral, e

reduziram a ativação da amígdala e do giro temporal médio superior esquerdo durante a regulação emocional²². A reatividade atenuada de áreas cerebrais associadas à detecção e monitoramento de ameaças pode ajudar a acumular experiências de exposição positivas adicionais, que por sua vez se traduzem em efeitos terapêuticos. Além disso, a redução da ativação em todas essas regiões pode indicar que as quatro sessões de TCC levam ao processamento emocional menos tendencioso para estímulos ameaçadores, e que os estímulos de ameaça anteriores podem ter deixado de sinalizar automaticamente o perigo e desencadear respostas de medo. Tais descobertas desafiam suposições comuns de que a ansiedade pode estar associada à diminuição da ativação nas áreas de controle pré-frontal-cortical e que a regulação emocional melhorada ao longo da TCC levaria a um aumento na ativação. Em vez disso, eles apoiam a hipótese de que a hiperatividade pode refletir uma regulação ineficaz, que se torna mais eficiente após a TCC²².

Baseado nestas evidências, estudos sugerem que o processamento emocional engloba um circuito neural frontolímbico composto por um conjunto de regiões, incluindo a amígdala, córtex insular anterior e subdivisões do córtex pré-frontal, como o dorsomedial, dorsolateral, ventromedial e ventrolateral²⁸. Neste contexto, a farmacoterapia com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e a TCC são consideradas padrão ouro para os tratamentos de transtornos de ansiedade e depressão²⁸. Sendo assim, vários estudos examinando

grupos de diagnóstico específicos demonstraram que o tratamento bem-sucedido diminui a responsividade neural límbica a estímulos aversivos e melhora o funcionamento do córtex pré-frontal^{24,29,30}, seja com TCC ou com o tratamento farmacológico com os ISRS.

Em um ensaio clínico randomizado com cinquenta e cinco adultos com ansiedade e/ou depressão e 12 semanas de tratamento com ISRS ou TCC, a função do circuito frontolímbico foi avaliada por meio de tarefas bem validadas de experiência emocional, regulação e percepção antes e depois dos tratamentos durante a ressonância magnética funcional¹⁸. Posteriormente, os participantes viram imagens negativas e neutras do *International Affective Picture System*¹⁸ sob três condições: "Parecer Neutro" imagens naturalmente neutras; "Olhar Negativo" imagens naturalmente negativas e "Reavaliar o negativo" interpretando o cenário retratado de uma forma menos negativa para reduzir o afeto negativo evocado pelas imagens aversivas. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos com ISRS e TCC atenuaram da mesma forma a atividade do córtex insular e da amígdala durante a percepção da emoção, e uma maior diminuição relacionada ao tratamento na ínsula e na atividade da amígdala foi correlacionada com uma maior redução nos sintomas de ansiedade¹⁸. Sumarizando, o estudo identifica processos neurais focais compartilhados e preditores de resposta entre os dois tratamentos de primeira linha de quadros internalizantes como ansiedade e depressão¹⁸.

Dentro do contexto da neurotransmissão serotoninérgica, camundongos nocaute, ou seja, com deleção do gene do receptor do tipo 1 da serotonina (5-HT_{1A}) apresentaram aumento do comportamento defensivo pronunciado e aumento em resposta ao medo condicionado²³, sendo uma das características da ansiedade patológica em humanos, conforme observado no transtorno do pânico com agorafobia¹⁵. Portanto, a expressão reduzida de 5-HT_{1A} acompanha uma tendência para estímulos de ameaça mediados predominantemente por estruturas límbicas como, hipocampo e amígdala. Assim, baseado nestes achados com animais, investigou-se se pacientes não portadores do gene/receptor 5-HT_{1A} apresentam aumento das respostas de medo, como evitação comportamental, pânico agudo e comportamento de fuga, e qual seria o benefício da TCC nestes pacientes²³. Os achados demonstram que o genótipo GG (portadores do gene 5-HT_{1A}) apresentou maior atividade na amígdala bilateral, hipocampo e estruturas predominantemente parietais, temporais e cerebelares antes e após a TCC comparado aos portadores do alelo CC (não portadores do gene 5-HT_{1A}). Os portadores de GG demonstraram efeitos reduzidos da TCC em regiões incluindo a ínsula bilateral e o córtex cingulado anterior. Ambos os grupos demonstraram melhoras clínicas após a TCC relacionadas a plasticidade, devido a existência de subgrupos neurogenéticos de pacientes que são dependentes deste genótipo.

Os estudos mencionados nesta revisão elucidaram uma rede cerebral associada à resposta ao tratamento em pacientes com Transtornos de Ansiedade, segundo os critérios do (DSM V) e contribuíram para uma melhor compreensão de como as predisposições neurofuncionais interagem com os tratamentos comportamentais nos pacientes, além de ampliar o conhecimento sobre as vias pelas quais a TCC é conduzida.

CONCLUSÃO

O conjunto destes estudos corrobora a hipótese da geração da plasticidade neuronal como fator associado à aprendizagem adquirida durante as estratégias psicoterapêuticas utilizadas pela TCC. Além disso, destaca-se o envolvimento do córtex pré-frontal e de estruturas límbicas, como, a amígdala, responsável pela modulação de respostas emocionais e memória do medo. A partir desta revisão, pode-se sugerir que o remodelamento cognitivo através da TCC é capaz de alterar as estruturas neurais, pois acessa o processamento cognitivo, gerando novos aprendizados, aumentando a atividade do córtex pré-frontal e reduzindo a atividade da amígdala. Entretanto, o tempo de duração das alterações neurais atribuídas às práticas psicoterapêuticas advindas da TCC ainda permanece desconhecido. Portanto, respondendo à pergunta deste estudo, as evidências descritas acima demonstram que as sessões de TCC induzem a alteração de circuitos neurais após o tratamento psicoterapêutico, uma vez que acessa as

regiões cognitivas e emocionais, gerando plasticidade neuronal.

REFERÊNCIAS

1. Beck AT. The current state of cognitive therapy: A 40-year retrospective. *Arc Gen Psychiatr* 2005;62:953-9. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.953>
2. Kazantzis N, Luong HK, Usatoff AS, Impala T, Yew RY, Hofmann SG. The Processes of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-Analyses. *Cog Ther Res* 2018;42:349-57. <https://doi.org/10.1007/s10608-018-9920-y>
3. Falcone E. História, bases conceituais e prática da terapia cognitivo-comportamental. *In: Falcone E, Oliveira MS. Terapia cognitivo-comportamental. São Paulo: Casa do Psicólogo 2012; p.17-40.*
4. Wilson R, Branch R. *Terapia Cognitivo-Comportamental para leigos. Rio de Janeiro: Alta Books; 2011.*
5. Cizil MJ, Beluco ACR. As contribuições da terapia cognitivo-comportamental no tratamento da depressão. *Rev Uningá* 2019;56:33-42. <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/88>
6. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cog Ther Res* 2012;36:427-40. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>
7. Pessoa RC. *Como o cérebro aprende? São Paulo: Vetor 2018; p.119.*
8. Lent R. *Cem bilhões de neurônios-Conceitos Fundamentais em Neurociência. São Paulo: Editora Atheneu 2010.*
9. Callegaro MM, Landeira-Fernandez J. Pesquisas em neurociência e suas implicações na prática psicoterápica. *Psicoter Abordagens Atuais* 2007:851-72.
10. Dorneles CL, Cardoso AA, Carvalho FAHD. A educação de jovens e adultos na perspectiva das neurociências. *Rev Psicopedag* 2012;29:244-55. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862012000200008
11. Sholl-Franco A. Bases morfofuncionais do sistema nervoso. *In: Santos FHD, Andrade VM, Bueno OFA. Neuropsicologia hoje. Porto Alegre: Artmed 2015.*
12. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth AJ. *Princípios de neurociências. Porto Alegre: AMGH Editora 2014.*
13. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Ann Rev Neurosci* 2000;23:155-84. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
14. Tripathi SJ, Chakraborty S, Srikumar BN, Raju TR, Shankaranarayana Rao BS. Prevention of chronic immobilization stress-induced enhanced expression of glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex by inactivation of basolateral amygdala. *J Chem Neuroanatomy* 2019;95:134-45. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.12.006>

15. American Psychiatric Association. Manual estatístico e diagnóstico de transtornos mentais – DSM-5. Porto Alegre: Artmed Editora 2014.
16. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:397-409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
17. Månsson KNT, Carlbring P, Frick A, Engman J, Olsson C-J, Bodlund O, *et al.* Altered neural correlates of affective processing after internet-delivered cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2013;214:229-37. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.08.012>
18. Gorka SM, Young CB, Klumpp H, Kennedy AE, Francis J, Ajilore O, *et al.* Emotion-based brain mechanisms and predictors for SSRI and CBT treatment of anxiety and depression: a randomized trial. *Neuropsychopharmacol* 2019;6:44. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0407-7>
19. 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. *Am J Psychiatry* 2013;170:1345-55. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111484>
20. Månsson KNT, Salami A, Carlbring P, Boraxbekk C-J, Andersson G Furmark T. Structural but not functional neuroplasticity one year after effective cognitive behaviour therapy for social anxiety disorder. *Behav Brain Res* 2017;318:45-51. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.018>
21. Månsson KNT, Salami A, Frick A, Carlbring P, Andersson G, Furmark T, *et al.* Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Translational Psychiatry* 2016;6:e727. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.218>
22. Reinecke A, Thilo KV, Croft A, Harmer CJ. Early effects of exposure-based cognitive behaviour therapy on the neural correlates of anxiety. *Translational Psychiatry* 2018;19:8. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0277-5>
23. Straube B, Reif A, Richter J, Lueken U, Weber H, Arolt V, *et al.* The functional –1019C/G HTR1A polymorphism and mechanisms of fear. *Translational Psychiatry* 2014;4:e490. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.130>
24. Young KS, Burklund LJ, Torre JB, Saxbe D, Lieberman MD, Craske MG. Treatment for social anxiety disorder alters functional connectivity in emotion regulation neural circuitry. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017;261:44-51. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.01.005>
25. Sah P, Faber ESL, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 2003;83:803-34. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
26. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF, Burdette JH, Oshiro Y, Quevedo AS, *et al.* Roles of the insular cortex in the modulation of pain: insights from brain lesions. *J Neurosci* 2009;29:2684-94. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5173-08.2009>
27. Toolan C, Holbrook A, Schlink A, Shire S, Brady N, Kasari C. Using the Clinical Global Impression scale to assess social communication

change in minimally verbal children with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2021;19:284-95. <https://doi.org/10.1002/aur.2638>

28.Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behav Brain Sci* 2012;35:121-43. <https://doi.org/10.1017/S0140525X11000446>

29.Klumpp H, Fitzgerald DA, Phan KL. Neural predictors and mechanisms of cognitive behavioral therapy on threat processing in social anxiety disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;45:83-91. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.05.004>

30.Brooks SJ, Stein DJ. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:261. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/sbrooks>