

PSICOTERAPIA COMPORTAMENTAL REALMENTE MUDA O CÉREBRO? UMA ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS DE NEUROIMAGEM VIGENTES

ANDREZA RIBEIRO GOMES

drezacribeiro@yahoo.com.br

Faculdades Integradas Fafibe e Psicolog – Instituto de Análise do Comportamento

CLARISSA TRZESNIAK

Departamento de Neurociência e Ciência do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

MARIA CECÍLIA FREITAS FERRARI

Departamento de Neurociência e Ciência do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

INTRODUÇÃO

Com o advento da neuroimagem, tornou-se possível ampliar a compreensão dos transtornos psiquiátricos não apenas sob o ponto de vista psicológico ou comportamental, mas também biológico. Isso ocorreu graças ao fato de que, com a neuroimagem, torna-se viável o estudo *in vivo* do cérebro humano, propiciando maior entendimento de sua estrutura neuroanatômica e funcional, bem como do metabolismo regional e neuroquímico cerebral.

Desse modo, o presente capítulo aborda, inicialmente, os princípios básicos das técnicas de neuroimagem mais utilizadas atualmente no estudo dos transtornos psiquiátricos. Em seguida, revisaremos os achados mais relevantes da literatura, em distintas categorias diagnósticas, de como a neuroimagem vem sendo utilizada para compreensão da atuação da psicoterapia em nosso cérebro.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE NEUROIMAGEM

A neuroimagem pode ser definida como um conjunto de técnicas que permite obtenção de imagens do encéfalo de forma não-invasiva. Os primeiros equipamentos dessa modalidade que propiciaram a investigação de sujeitos humanos *in vivo* surgiram na década de 1970 com a tomografia computadorizada. Os maiores avanços, no entanto, ocorreram com o desenvolvimento e a utilização da ressonância magnética (RM), uma vez que ela permite maior detalhamento e melhor resolução e contraste do que a tomografia computadorizada.

Para a realização da RM coloca-se o indivíduo em longa estrutura semelhante a um tubo, que contém um ímã de alta potência. Forma-se então um campo de força magnética elevada (equivalente a cerca de 30.000 vezes o campo magnético da Terra), usado para que os núcleos de átomos de hidrogênio contidos em moléculas (como as da água, por exemplo) se alinhem paralelamente ao campo magnético do aparelho. Para obter as imagens, o equipamento de RM produz ondas de radiofrequência que fazem com que as moléculas girem 90 ou 180 graus em torno de seus eixos, fazendo com que as mesmas percam sua condição inicial de orientação. Após breve tempo, a radiofrequência é desligada e observa-se que os prótons dos átomos igualmente retornam ao estado

original de orientação, efetuando o que se denomina relaxamento. Durante essa manobra, liberam energia por meio de emissão de ondas de radiofrequência, as quais são captadas pelo equipamento.

O hidrogênio, em forma de água, ocorre em grande abundância no corpo humano e é capaz de produzir sinais mais intensos em comparação aos demais átomos. Os diferentes tipos de tecidos no cérebro (líquor, sangue, substância branca e cinzenta) são desiguais em termos de concentração de água. Dessa forma, apresentam distintas respostas ao pulso de radiofrequência, possibilitando a visualização e diferenciação das estruturas, bem como a formação das imagens.

TÉCNICAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

- **Ressonância Magnética Estrutural:** a RM estrutural pode ser comparada a uma fotografia fiel da estrutura cerebral. Através dela, é possível quantificar o volume das diferentes áreas encefálicas, bem como de todo o cérebro. Além disso, possibilita a análise da morfologia cerebral e a avaliação qualitativa das regiões (presença de anomalias ou patologias como tumores, por exemplo).
- **Espectroscopia por Ressonância Magnética:** a espectroscopia é uma técnica de imagem baseada nos mesmos princípios da RM, permitindo o estudo in vivo da neuroquímica funcional (Crippa, Busatto & McGuire, 2004). Em vez de imagens, fornece gráficos dos quais é possível extrair a informação sobre a quantidade de determinada substância (chamada metabólito) na área cerebral analisada. Como exemplo das substâncias passíveis de serem quantificadas está o N-Acetil-aspartato (NAA). Este metabólito encontra-se prioritariamente no interior de neurônios, sendo portanto considerado marcador neuronal (Trzesniak, Araújo & Crippa, 2008). Assim, se num exame de espectroscopia encontram-se concentrações de NAA mais baixas do que o esperado numa região cerebral específica, pode-se inferir que há ao menos algum tipo de disfunção neuronal nessa área.
- **Tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT):** as técnicas descritas até aqui são realizadas primordialmente com pessoas em repouso (sem estimulação), uma vez que não permitem o registro do que ocorre no cérebro em situação de estimulação. No entanto, a partir da chamada neuroimagem funcional, é possível a investigação dos padrões de funcionamento cerebral subjacentes a variações do estado mental. Duas das principais técnicas de neuroimagem funcional são a PET e a SPECT. Ambas envolvem a construção de mapas tridimensionais da atividade cerebral a partir da detecção de raios gama emitidos por traçadores marcados com isótopos radioativos, que são captados pelo cérebro após administração intravenosa ou inalatória no indivíduo. Dependendo do tipo de traçador marcado, podem-se obter imagens do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) ou do metabolismo de glicose, ambos correlatos fiéis da atividade cerebral local (Crippa et al., 2004).
- **Ressonância Magnética Funcional:** Sabe-se que aumentos do FSCr são decorrentes da elevação na demanda funcional local (por exemplo, durante uma tarefa mental). Como mencionado anteriormente, tanto a PET quanto a SPECT são capazes de obter imagens a partir do fluxo sanguíneo graças a traçadores marcados radioativamente. A RM funcional, por sua vez, possibilita a aquisição de imagens de contraste, ocasionado por diferentes níveis de oxigenação do sangue (blood-oxygenation level dependent – BOLD), durante estados de estimulação mental. Desse modo, esta técnica não necessita de isótopos radioativos, o que a torna mais segura e menos invasiva. O efeito BOLD advém da observação de que alterações na proporção relativa do sangue entre hemoglobina oxigenada (que contém ferro diamagnético)

e hemoglobina desoxigenada (que contém ferro paramagnético) podem ser detectadas como variações em imagens de RM (Busatto, Garrido & Crippa, 2004). Assim, através da obtenção de centenas de imagens do cérebro durante a execução de tarefas específicas, com curtos intervalos de aquisição, é possível detectar quais são as regiões mais ou menos ativadas naquela situação.

NEUROIMAGEM E PSICOTERAPIA

Embora a RM tenha revolucionado o estudo em neuroimagem, a maior parte dos estudos em transtornos psiquiátricos é feita para verificar a ação de medicamentos ou drogas, e portanto há poucos estudos de RM para avaliar os efeitos da psicoterapia (Roffman, Marci, Glick, Dougherty & Rauch, 2005). Isso pode ser atribuído, entre outros fatores, ao patrocínio realizado pelas indústrias farmacêuticas para análises dos resultados e efeitos de medicamentos por elas produzidos. Assim, apenas mais recentemente, investigações em neuroimagem vêm tomando destaque na literatura internacional.

Para a realização de estudos de RM em psicoterapia, é necessário estabelecer primeiramente a metodologia que será utilizada. Os experimentos geralmente envolvem grupos de pessoas que são comparados em dois momentos: antes e depois da intervenção psicoterápica. A Figura 1 mostra diferentes possibilidades de protocolos utilizados.

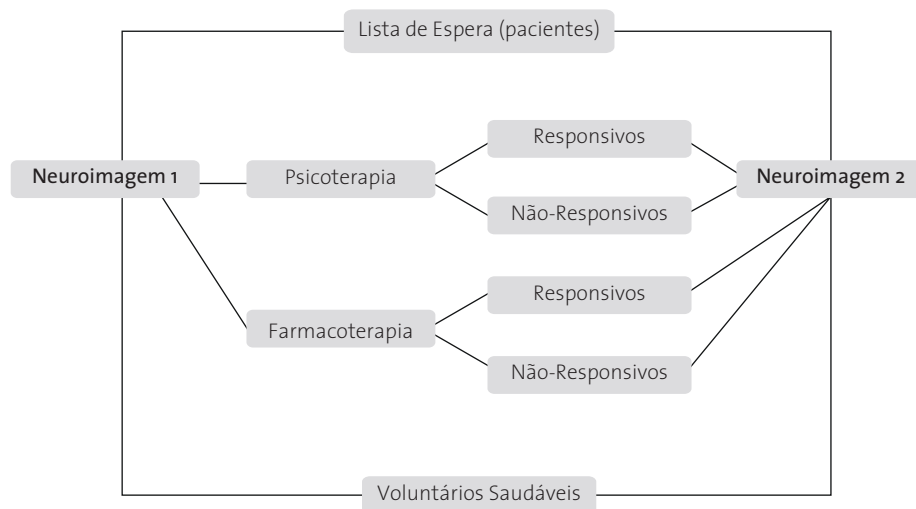


FIGURA 1

FLUXOGRAMA REFERENTE A DIFERENTES POSSIBILIDADES DE CONSTRUÇÃO DE PROTOCOLOS EM ESTUDO DE NEUROIMAGEM SOBRE INTERVENÇÕES PSICOTERÁPICAS.

Em (A), um grupo de pacientes é submetido ao exame de imagem (Neuroimagem 1) e, após passar pela técnica de psicoterapia selecionada, é subdividido em responsivos e não-responsivos (algo avaliado a partir de escalas, instrumentos ou entrevistas igualmente aplicadas antes e depois do tratamento). Ambos os grupos são novamente avaliados por RM (Neuroimagem 2), e então várias comparações podem ser realizadas, tais como se houve alterações entre o primeiro e o segundo exames, quais regiões mostraram-se alteradas, se há diferenças nos exames entre pacientes responsivos e não-responsivos, se as imagens de pacientes não-responsivos é equivalente às imagens iniciais dos pacientes, e assim por diante. Em (B), há inserção de um grupo que é tratado com farmacoterapia. Pode-se assim fazer checagens intergrupos e verificar se as alterações (caso haja) em pacientes que

responderam ao tratamento psicoterápico são coincidentes com as possivelmente encontradas nos que responderam à farmacoterapia. Uma terceira possibilidade é a inclusão do grupo denominado lista de espera (C). Este é composto por pacientes que não são tratados nem psicoterápica nem farmacoterapeuticamente. Muitas vezes, realizam-se apenas grupos de conversa ou bate-papos, mas sem terapêutica, para enfatizar que houve controle de variáveis externas ou ambientais durante o período intermediário entre o primeiro e segundo exames. É de se esperar que não haja melhora ou alterações neste grupo ao longo do tempo, bem como que eles possuam resultado semelhante aos pacientes não-responsivos. Por fim, pode-se introduzir um grupo de voluntários saudáveis (D). Neste caso, as imagens podem ser comparadas entre si já no momento 1 para verificar o que difere no cérebro de pacientes e controles. Já com as imagens do segundo momento, pode-se, por exemplo, examinar se pacientes responsivos e voluntários saudáveis apresentam ou não diferenças encefálicas.

NEUROIMAGEM FUNCIONAL – PROVOCAÇÃO DE SINTOMAS

Conforme mencionado anteriormente, exames em RM podem ser realizados tanto em repouso (sem estímulos) como por meio de provocação de sintomas. Neste caso, cria-se o que denominamos paradigma, ou seja, um conjunto de atividades ou tarefas mentais que são solicitadas ao voluntário que as realize durante o período do exame. Para se detectar o que está ocorrendo no cérebro naquele exato momento, é preciso que a pessoa seja submetida a um exame de RM funcional. Embora essa metodologia seja interessante por permitir avaliar quais áreas são especificamente estimuladas pelo sintoma, ela é extremamente complexa e muitas vezes produz resultados falso-positivos. É preciso, portanto, ter cautela para emparelhar estímulos neutros com estímulos aversivos, a fim de separar o que é acionado apenas na presença dos estímulos ameaçadores. Como exemplo, num caso em que, durante o exame, é apresentado a uma pessoa que apresenta fobia à aranha, um vídeo sobre aranhas, deve-se paralelamente mostrar imagens de objetos neutros, como cadeiras ou vasos, além de ser necessário também obter imagens em repouso. Isso porque as regiões ativadas no momento em que a pessoa vê as imagens de aranhas não são apenas aquelas relacionadas ao transtorno em si, mas certamente às regiões corticais de associação, visuais, auditivas (devido ao barulho do aparelho de RM) etc. Somente após a subtração entre as áreas ativadas pelos estímulos aversivos menos as ativadas pelos estímulos neutros ou durante momentos de repouso (que igualmente acionam regiões de associação, auditivas, visuais etc.), poder-se-á isolar quais são as estruturas mais relacionadas ao distúrbio.

Existem diferentes paradigmas dependendo do tipo de transtorno apresentado pelo paciente. Para o transtorno obsessivo-compulsivo, podem ser mostradas imagens de lixo ou lama (para os que têm obsessão por limpeza) bem como colocar a mão da pessoa em algum tipo de barro durante o exame. No caso de transtorno de pânico com agorafobia, poder-se-ia exibir imagens de locais com multidões, de onde fosse difícil escapar ou pedir ajuda. Para o transtorno de estresse pós-traumático, costuma-se solicitar à pessoa para se lembrar do trauma ou são lidos trechos autobiográficos que relatam o trauma atravessado pelo paciente. Esse paradigma também é empregado na depressão, em que a pessoa ouve ou relembra histórias que suscitam tristeza. Para fobia simples, são mostradas imagens do objeto temido ou também se pode colocá-lo em contato com a pessoa. E na fobia social, ou transtorno de ansiedade social, são geralmente exibidas imagens de pessoas em frente ao microfone (uma vez que um medo prevalente desses pacientes é o de falar em público) bem como pode ser solicitado ao indivíduo que prepare um discurso no momento da RM (como um teste de simulação de falar em público). É importante ressaltar que esses são apenas alguns exemplos e que outros paradigmas podem ser criados, desde que eles consigam isolar de maneira eficaz as estruturas relacionadas ao distúrbio.

ESTUDOS DE NEUROIMAGEM E OS EFEITOS DA PSICOTERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

O aumento da atividade do núcleo caudado direito é um achado bastante replicado nos estudos com provocação de sintomas no Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) (Breiter et al., 1996; Mataix-Cols et al., 2003). No mesmo sentido, os estudos que analisaram o efeito da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no TOC demonstraram uma redução da atividade do núcleo caudado direito nos pacientes respondedores após o advento da psicoterapia (Baxter et al., 1992; Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin & Phelps, 1996; Nakatani et al., 2003). O núcleo caudado, parte dos gânglios da base, é envolvido na execução de movimentos motores comportamentais, coordenado pelos córtex pré-frontal e motor, e esse sistema tem sido implicado na disfunção executiva e nos comportamentos compulsivos tão associados à sintomatologia presente no TOC.

Dois estudos (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996) relataram uma correlação entre a atividade do circuito caudado-orbital-talâmico e a sintomatologia do TOC, em conformidade aos modelos de fisiopatologia consolidados para esse transtorno (Saxena, Brody, Schwartz & Baxter, 1998). Essa correlação desaparece após o tratamento tanto com psicoterapia cognitivo-comportamental (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996) quanto com fluoxetina (Baxter et al., 1992), apontando mecanismos convergentes de ação entre a psicoterapia e a farmacoterapia. Além de ser um achado clínico relevante, a confirmação de tal convergência de efeitos poderia elucidar os mecanismos em que a psicoterapia age em níveis celulares e de neurotransmissores em futuros estudos de neuroimagem.

FOBIAS

Paquette et al. (2003) usaram a técnica de provocação de sintomas na fobia específica de aranha para acessar o efeito da eficácia da TCC diretamente. Antes da intervenção, os pacientes mostraram aumento da atividade do córtex pré-frontal dorsolateral e do giro parahipocampal quando expostos a seqüência de imagens de aranhas. Este achado desapareceu após quatro intensivas sessões de exposição a aranhas em grupo. Desta forma, TCC parece levar a uma restituição do processamento cortical normal da seqüência de aranhas dos pacientes.

Outro estudo com fobia específica de aranhas (Straube, Glauer, Dilger, Mentzel & Miltner, 2006) desenvolveu um desenho experimental similar, tendo adicionado um grupo de pacientes em lista de espera. Antes de realizarem psicoterapia, os pacientes demonstraram uma maior ativação do córtex cingulado anterior e da ínsula na ressonância magnética funcional em relação aos controles saudáveis. Essa hiperativação foi mantida em uma segunda medida no grupo de lista de espera, porém desapareceu no grupo de pacientes tratados com TCC. Novamente a TCC na fobia de aranhas foi acompanhada pela normalização da atividade cerebral em áreas cerebrais específicas. Essa redução da atividade no córtex cingulado anterior e na ínsula pode refletir uma atenuação do processamento afetivo negativo para aranhas após o tratamento efetivo, visto que essas duas regiões estão envolvidas no processamento emocional de estímulos aversivos.

Em relação à fobia social, muitos estudos prévios têm demonstrado hiperatividade de amígdala após sintomas de provocação, como a apresentação de expressões faciais e a realização de discursos (Birbaumer et al., 1998; Stein, Goldin, Sareen, Eyler & Brown, 2002). Após efetivo tratamento, tanto com o inibidor da recaptção de serotonina citalopram quanto com TCC, pacientes demonstraram no teste de falar em público uma menor ativação da amígdala e do hipocampo aos sintomas de provocação no estudo de Furmark et al. (2002). Assim como nos estudos com TOC, é interessante observar que tanto as intervenções farmacológicas quanto as psicológicas demonstraram modulação das mesmas áreas cerebrais, neste caso áreas do sistema límbico.

DEPRESSÃO

Enquanto estudos com provocação de sintomas e estados de repouso produzem achados consistentes sobre os mecanismos fisiopatológicos do TOC (hiperatividade do núcleo caudado) e das fobias (hiperatividade límbica e paralímbica), a situação é mais complicada para o Transtorno Depressivo Maior. A maioria dos estudos com estados de repouso relatam hipoperfusão do córtex pré-frontal anterior, que normaliza após a remissão dos sintomas (Mayberg et al., 2002; Navarro et al., 2002). Nesse sentido, tanto a psicoterapia interpessoal quanto a farmacologia com inibidor da recaptção de serotonina provocaram uma normalização do hipermetabolismo pré-frontal de pacientes deprimidos no estudo de Brody et al. (2001). Por outro lado, diminuições no metabolismo pré-frontal lateral foram também observados após sucesso terapêutico com TCC (Goldapple et al., 2004).

Particularmente no estudo de Goldapple et al. (2004), o grupo submetido a tratamento farmacológico diferiu significativamente do grupo que realizou TCC. Mudanças opostas foram observadas nos achados do córtex pré-frontal (diminuído após TCC e aumentado após farmacoterapia) e nas áreas límbicas (aumentadas após TCC e diminuídas após farmacoterapia). Os autores interpretaram que as mudanças específicas na ativação cerebral encontradas com a TCC poderiam ser correlacionadas com a redução de ruminações e memórias associativas mal adaptativas (redução da atividade frontal) concomitante com um aumento de atenção aos estímulos emocionais (aumento da atividade no sistema límbico) presentes no processo terapêutico.

PÂNICO

Do nosso conhecimento, somente um estudo publicado examinou por meio da neuroimagem os efeitos da TCC no Transtorno do Pânico (Prasko et al., 2004). O metabolismo de glicose foi investigado mediante PET em pacientes com pânico antes e após vinte semanas de grupoterapia com TCC. O protocolo consistia de psicoeducação, reestruturação cognitiva, treino de respiração diafragmática e relaxamento, além de exposição à provocação de ataques de pânico. Todos os pacientes foram medicados com diferentes antidepressivos, porém não foram permitidas comparações entre o efeito da farmacoterapia e da psicoterapia. Foi observado um aumento do metabolismo após o tratamento em várias regiões cerebrais incluindo o córtex frontal médio direito, a ínsula esquerda, o córtex cingulado posterior direito e o córtex temporal superior. Por envolver regiões sabidamente associadas à resolução de problemas e ao processamento afetivo, há congruência dos achados com os mecanismos de ação da TCC no pânico, embora sejam necessárias novas pesquisas nesse sentido com maior rigor metodológico.

DISCUSSÃO DOS ACHADOS E CONCLUSÕES

A neuroimagem é um promissor campo de investigação das mudanças cerebrais induzidas pela psicoterapia cognitivo-comportamental. Mais especificamente, os resultados sugerem que as intervenções com TCC alteram o funcionamento cerebral associado com resolução de problemas, auto-referência e regulação afetiva, aspectos freqüentemente alterados nos transtornos psiquiátricos. Poucos estudos, entretanto, têm sido realizados até o momento nesse sentido.

No TOC, intervenções psicoterapêuticas levaram a uma redução do metabolismo no núcleo caudado e a uma menor correlação de sintomas no córtex orbitofrontal, caudado e tálamo direitos. A hiperatividade do caudado no TOC e sua redução de atividade após intervenção com TCC são consoantes com a fisiopatologia do transtorno. Disfunções no sistema estriato-talâmico-cortical são bem estabelecidas para o TOC, sendo que a maior atividade do caudado poderia levar à desinibição do tálamo e à hiperatividade do orbitofrontal e de outras regiões corticais.

Em relação à fobia, o achado mais consistente do sucesso da psicoterapia na ativação cerebral é representado pela menor ativação de estruturas límbicas e paralímbicas. Somente os estudos de neuroimagem funcional, entretanto, não nos permitem determinar se a redução da atividade no sistema límbico é associada ao tratamento psicoterapêutico ou se é uma consequência da redução de sintomatologia.

Deve-se salientar que, tanto no TOC quanto no Transtorno de Ansiedade Social, efeitos similares foram obtidos nos grupos tratados com TCC e com medicações inibidoras da recaptção de serotonina. Esses achados, embora preliminares, apontam para caminhos comuns de mudanças neurais envolvidas nos efeitos terapêuticos bioquímicos e nas intervenções psicológicas.

Estudos com depressão demonstraram menor consistência de achados em relação ao TOC e às fobias, com relatos de aumento e de redução no metabolismo pré-frontal após o tratamento e, em alguns estudos, de consideráveis diferenças entre as intervenções farmacológicas e psicológicas. Algumas dessas inconsistências poderiam ser atribuídas a questões metodológicas, como o baixo número de participantes nos estudos.

Futuros estudos de neuroimagem com maior rigor metodológico podem contribuir de forma mais significativa para o entendimento dos mecanismos cerebrais envolvidos nas respostas terapêuticas da TCC. Além disso, pesquisas que integrem neuroimagem funcional a técnicas moleculares, como radioligantes e análise bioquímica de metabólitos, poderiam elucidar de forma mais direta os mecanismos moleculares da psicoterapia e suas semelhanças e diferenças em relação à farmacologia.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Embora haja consenso geral de aceitação do modelo biopsicossocial na consolidação dos transtornos psiquiátricos, há ainda a idéia corrente de que cada um dos três fatores – biológico, psicológico e sociológico - contribui de maneira relativamente independente no desenvolvimento dos fenômenos mentais e comportamentais que, em última análise, são caracterizados como transtornos psiquiátricos.

Uma visão alternativa seria a de que os mecanismos psicossociais são refletidos na neurobiologia, assim como distúrbios nos sistemas neurobiológicos poderiam gerar comportamentos psicossociais alterados. Esse ponto de vista examina os fatores biopsicossociais mais em níveis de análise do que em categorias independentes de influência.

Esses distintos conceitos sobre o modelo biopsicossocial poderiam influenciar formas distintas de tratamento na prática clínica. Por exemplo, uma visão separatista dos fatores poderia ser consistente com a noção de que os componentes psicológicos e biológicos dos transtornos psiquiátricos necessitariam de tratamentos separados, o componente biológico sendo tratado com medicações e o psicológico, com advento de psicoterapia. Essa concepção dualista promove, então, o tratamento combinado de intervenções médicas e psicológicas. Em contraste, uma perspectiva integrada por “níveis de influência” posicionaria as intervenções psicológicas com impacto direto no funcionamento cerebral, ao mesmo tempo em que as intervenções farmacológicas seriam vistas como um facilitador de mudanças comportamentais almejadas pela TCC.

Os achados de neuroimagem discutidos neste capítulo corroboram as influências mútuas entre psicoterapia e farmacologia, pois intervenções psicológicas com TCC foram correlacionadas com mudanças no funcionamento cerebral, na maior parte das vezes em áreas sabidamente associadas à fisiopatologia de transtornos psiquiátricos. Como o estudo das perspectivas neurobiológicas e psicológicas representa uma grande área de investigação nas pesquisas científicas e no meio clínico (Davidson et al., 2002), é esperado que um maior número de artigos seja escrito sobre os efeitos da psicoterapia no funcionamento cerebral nos próximos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baxter Jr, L.R., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., Szuba, M.P., Guze, B.H., Mazziotta, J.C. et al. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 681–689.
- Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., Klose, U., Erb, M., Lotze, M. et al. (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *NeuroReport*, 9, 1223–1226.
- Breiter, H.C., Rauch, S.L., Kwong, K.K., Baker, J.R., Weisskoff, R.M., Kennedy, D.N. et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 595–606.
- Brody, A.L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L.A., Fairbanks, L.A., Alborzian, S. et al. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 631–640.
- Busatto Filho, G., Garrido, G.E.J. & Crippa, J.A.S. (2004). Neuroimagem em Psiquiatria. Em: F. Kapczinski, J. Quevedo & I. Izquierdo (org.) *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*, 2ª Edição, p. 157-172. Porto Alegre: Artmed.
- Crippa, J.A.S., Busatto Filho, G. & McGuire, P.K. (2004). Neuroimagem. Em: L.A.B. Hetem & F.G. Graeff (org.) *Transtornos de Ansiedade*, 1ª Edição, p. 133-167. São Paulo: Atheneu.
- Davidson, R. J., Lewis, D. A., Alloy, L.B., Amaral, D.G., Bush, G., Cohen, J. D., et al. (2002). Neural and behavioural substrates of mood and mood regulation. *Biological Psychiatry*, 52, 478–502.
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B. et al. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 425–433.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S. et al. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 34–41.
- Mataix-Cols, D., Cullen, S., Lange, K., Zelaya, F., Andrew, C., Amaro, E. et al. (2003). Neural correlates of anxiety associated with obsessive compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry*, 53, 482–493.
- Mayberg, H.S., Silva, J.A., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Mahurin, R.K., McGinnis, S. et al. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*, 159, 728–737.
- Nakatani, E., Nakgawa, A., Ohara, Y., Goto, S., Uozumi, N., Iwakiri, M. et al. (2003). Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 124, 113–120.
- Navarro, V., Gasto, C., Lomena, F., Mateos, J.J., Marcos, T., Portella, M.J. (2002). Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage*, 16, 781–787.
- Paquette, V., Levesque, J., Mensour, B., Leroux, J.M., Beaudoin, G., Bourgouin, P. et al. (2003). ‘Change the mind and you change the brain’: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*, 18, 401–409.
- Prasko, J., Horacek, J., Zalesky, R. et al. (2004). The change of regional brain metabolism in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinology Letters*, 25, 340–348.
- Roffman, J.L., Marci, C.D., Glick, D.M., Dougherty, D.D. & Rauch, S.L. (2005). Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychological Medicine*, 35 (10), 1385-98.
- Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., Baxter, L.R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173 (Suppl 35), 26–37.

- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter Jr, L.R., Martin, K.M., Phelps, M.E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 109–113.
- Stein, M.B., Goldin, P.R., Sareen, J., Eyler, L.T., Brown, G.G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 1027–1034.
- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H.J., Miltner, W.H.R. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, 29, 125–135.
- Trzesniak, C., Araújo, D. & Crippa, J.A.S. (2008). Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, 20 (2), 56-71.