

■ Artigo Original

Achados da neuroimagem em transtorno de estresse pós-traumático e suas implicações clínicas

Posttraumatic Stress Disorder Neuroimaging Findings and their clinical implications

JULIO FERNANDO PRIETO PERES¹
ANTONIA GLADYS NASELLO^{1,2}

Resumo

Estudos com neuroimagem vêm replicando alguns achados relevantes ao entendimento de anormalidades neuroanatômicas, estruturais e funcionais associadas ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). A dificuldade em sintetizar, categorizar e integrar a memória traumática em uma narrativa pode estar relacionada à relativa diminuição do volume e ativação do hipocampo, à diminuição na atividade do córtex pré-frontal, do cíngulo anterior e da área de Broca. O mecanismo deficiente de extinção da resposta ao medo e à desregulação emocional estão possivelmente relacionados à menor atividade cortical pré-frontal, implicado na atenuação do *feedback* negativo da atividade da amígdala. Tais memórias traumáticas não-hipocampo/pré-frontal dependentes são involuntariamente acessadas, apresentam-se fragmentadas sensorialmente, sem estrutura narrativa desenvolvida e tendem a permanecer com expressão emocional intensa e sensações vívidas. Processos psicoterapêuticos, baseados em exposição e reconstrução cognitiva, podem estimular as faculdades cognitivas e integrativas do encéfalo correspondentes às estruturas encontradas como deficitárias em indivíduos com TEPT. Nessa perspectiva, a memória poderá perder intensidade emocional, ser cognitivamente mais organizada e ainda, esvaecer-se com o tempo. Outras implicações dos achados da neuroimagem são discutidas no âmbito psicoterapêutico, assim como, as perspectivas de futuros estudos com neuroimagem no Brasil.

Palavras-chave: Neuroimagem, pré-frontal, hipocampo, memória traumática, transtorno de estresse pós-traumático, trauma, estresse, psicoterapia.

Abstract

Neuroimaging findings have been replicating some findings important to understanding structural and functional abnormalities associated with posttraumatic stress disorder (PTSD). The impairment in synthesizing,

Recebido: 24/02/2005 - Aceito: 20/05/2005

1 Doutorando em Neurociências e Comportamento pelo Instituto de Psicologia Universidade de São Paulo.

2 Doutorado pela Universidad Nacional de Córdoba, Argentina e pela Universidade de São Paulo. Professora Adjunta do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Ciências Medicina da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Julio Peres. Rua Maestro Cardim 887 – 01323-001– São Paulo – SP. Tel: (11) 9983-8174; e-mail: julioperes@usp.br

categorizing, and integrating a traumatic memory into a narrative may be related to a relative decrease in hippocampus volume and activation, and a decrease in activity of the prefrontal cortex, anterior cingulate, and Broca's area. The deficient extinction response mechanism to fear and emotional deregulation may possibly be related to decreased prefrontal cortex activity implicated in attenuation of negative feedback of amygdala activity. The nonhippocampally and prefrontal dependent traumatic memories are involuntarily accessed, are sensorially fragmented without a developed narrative structure, and tend to continue presenting intense emotional expression and vivid sensations. Exposure based and cognitive restructuring psychotherapeutic processes can stimulate the cognitive and integrative faculties of the brain that correspond to the structures found to be deficient in individuals with PTSD. Hence, the memory would lose emotional intensity, be more organized cognitively, and could also fade with time. Other neuroimaging findings related to psychotherapy are discussed as well as the perspectives of future neuroimaging studies in Brazil.

Keywords: Neuroimaging, prefrontal, hippocampus, traumatic memory, posttraumatic stress disorder, trauma, stress, psychotherapy.

Introdução

O conceito do atual transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), como entidade nosológica, surgiu a partir dos estudos de veteranos e sobreviventes civis de guerra, com sua inclusão, em 1980, na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico para Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-III). O TEPT caracteriza-se pelo surgimento de sintomas específicos após a exposição a um evento traumático, os quais compõem a seguinte tríade de dimensões psicopatológicas: (1) revivescência do trauma; (2) esquiva de estímulos que relembrem o evento traumático e distanciamento afetivo; e (3) hiperestimulação autonômica (Maurat e Figueira, 2001).

A possibilidade de provocar sintomas nesse transtorno por estímulos trauma-dependentes (Pitman *et al.*, 1987) ampliou a participação dos métodos de neuroimagem na busca da compreensão fisiopatológica do TEPT. Tecnologias de neuroimagem, como a tomografia por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética (MRI), ressonância magnética funcional (fMRI) e ressonância magnética espectroscópica (MRS), têm progredido sensivelmente nos últimos dez anos. Fatores como a sensibilidade à detecção anatômica e funcional (resolução espacial e temporal), a possibilidade de controlar e replicar ensaios, assim como, custo e disponibilidade para utilização do método são ponderados para a escolha ideal ao estudo do TEPT. Revisamos 68 estudos com métodos de neuroimagem em indivíduos com TEPT. Conforme as bases de dados *PubMed National Library of Medicine* (Medline) e *Web of Science* (base ISI), a maioria dos estudos em neuroimagem funcional publicados até setembro de 2004 utilizou o método não-invasivo fMRI (60%); em

seguida, os métodos PET (22%), SPECT (16%) e MRS (2%). Aproximadamente 992 indivíduos pertencentes preponderantemente a três tipos de trauma foram estudados: veteranos de guerra (35% = 347/992), maus-tratos (23% = 228/992) e abuso sexual (18% = 179/992). Do total de indivíduos estudados, 55% são do gênero masculino e 45% do feminino. Quanto à faixa etária, observamos que 71% são adultos e 29% são crianças e adolescentes. Quatro outros tipos de trauma foram estudados com um número sensivelmente inferior de indivíduos: atentado terrorista (3% = 28/992), acidente com fogo (3% = 30/992), acidente com veículo motor (2% = 20/992) e catástrofe natural (1% = 11/992). Os estudos com neuroimagem vêm replicando alguns achados restritos, porém, relevantes ao entendimento de anormalidades neuroanatômicas, estruturais e funcionais associadas ao TEPT (Tabela 1).

Serão apresentados aqui os estudos estruturais – objetivam pesquisar alterações anatômicas,

Tabela 1. Principais achados replicados de 68 estudos com neuroimagem em TEPT, até setembro de 2004.

Achados em neuroimagem	Número de replicações
↓ volume hipocampal	18
↑ atividade da amígdala	10
↓ atividade na área de Broca	4
↓ atividade no córtex pré-frontal	11
↓ atividade no hemisfério esquerdo	13
↑ atividade no giro cíngulo posterior	9
↓ atividade no córtex do cíngulo anterior	16

Nota: A metodologia utilizada foi o cruzamento das palavras-chave PTSD versus neuroimaging, PTSD versus MRI, PTSD versus fMRI, PTSD versus SPECT, PTSD versus PET, com a retirada de duplicidades de publicações nas bases de dados PubMed National Library of Medicine e Web of Science.

especialmente as relacionadas à volumetria de estruturas encefálicas – e funcionais – investigam alterações na dinâmica do fluxo sanguíneo encefálico, aumento ou decréscimo de ativação nas estruturas e circuitos neurais. Serão discutidos os achados mais frequentes e as respectivas implicações clínicas, pontuadas algumas limitações que a neuroimagem enfrenta no estudo do TEPT e a conclusão se dará com as futuras perspectivas de pesquisas no Brasil.

Neuroimagem estrutural em TEPT

As duas principais técnicas aplicadas em estudos estruturais para definição do volume das áreas do encéfalo associadas ao TEPT são a tomografia computadorizada (CT) e a MRI. Os estudos de neuroimagem estrutural permitem testar as hipóteses de associação entre TEPT e perda de massa encefálica como consequência neurotóxica, assim como, identificação de fatores de predisposição ao desenvolvimento do TEPT. Estudos estruturais têm demonstrado o envolvimento do TEPT crônico com a redução do volume do hipocampo (Bremner *et al.*, 1995; Stein *et al.*, 1997; Vilarreal *et al.*, 2002). Gurvits *et al.* (1996) revelaram que veteranos de guerra do Vietnã, com maior exposição a combates e com TEPT mais grave, tinham média de 26% de redução no hipocampo esquerdo e de 22% no hipocampo direito em comparação aos veteranos que combateram, mas não apresentaram sintomas. Stein *et al.* (1997) mostraram que o volume hipocampal esquerdo foi significativamente menor em 21 mulheres com histórico de abuso sexual durante a infância, se comparado ao volume de mulheres sem histórico de abuso. Nesse estudo, as reduções do volume hipocampal esquerdo foram correlacionadas à severidade de sintomas dissociativos, mas não ao histórico alcoólico ou à característica do abuso. Bremner *et al.* (1997) estudaram adultos que sofreram abuso sexual durante a infância e encontraram significativas reduções no volume hipocampal esquerdo (12%) na comparação com participantes saudáveis. Vilarreal *et al.* (2002) também encontraram reduções bilaterais no volume hipocampal e atrofia generalizada da massa encefálica branca. Os escores de depressão em indivíduos com TEPT foram correlacionados negativamente ao volume hipocampal. Stein *et al.* (1997) verificaram redução de 7% no volume do hipocampo em mulheres com TEPT que sofreram repetido abuso sexual quando crianças. Vermetten *et al.* (2003) observaram veteranos de guerra com TEPT com redução de 8% no volume do hipocampo direito em comparação aos veteranos sem quaisquer sintomas. Em contraste, De Bellis *et al.* (2001), em um estudo realizado em crianças com TEPT, não relataram redução no hipocampo. Demonstraram volumes encefálicos e medidas de corpo caloso menores, mas não houve mudanças no hipocampo em grupos de crianças maltratadas. Como suporte para tais achados, Bonne

et al. (2001) demonstraram que indivíduos com TEPT não se diferenciam dos sujeitos sem TEPT em relação ao volume hipocampal direito ou esquerdo do período entre uma semana e seis meses após a ocorrência do evento traumático severo. As diferenças na extensão do volume reduzido podem estar relacionadas ao modo como o protocolo de aquisições em ressonância magnética foi desenhado. O número de fatias, as espessuras, as lacunas e a orientação angular das mesmas, durante as aquisições, podem alterar a resolução anatômica dos achados. A comparação inequívoca com outros bancos de dados em termos volumétricos deve respeitar protocolos idênticos de aquisição, preferencialmente isométrica.

A maioria dos estudos sugere que as diferenças estruturais unilaterais no hipocampo de indivíduos expostos a traumas severos podem estar associadas ao aumento dos sintomas de dissociação. Entretanto, estudos adicionais são necessários para excluir os fatores que contaminam a interpretação dos resultados, como a comorbidade psiquiátrica e o abuso de substâncias. O número de estudos longitudinais até o momento não tornou possível determinar se as mudanças no volume hipocampal são concomitantes com o desenvolvimento do TEPT ou se representam a expressão de vulnerabilidade preexistente ao TEPT após a exposição ao trauma (Pittman *et al.*, 2001; Bremner *et al.*, 1995; Gurvits *et al.*, 1996; Stein *et al.*, 1997; De Bellis *et al.*, 2001; Bonne *et al.*, 2001).

Gilbertson *et al.* (2002) e Sapolsky (2002) contribuíram sensivelmente para reforçar a hipótese de que o volume hipocampal diminuído, em comparação ao volume encefálico total, é um fator predisponente ao TEPT para indivíduos que atravessaram traumas severos. Ambos estudos avaliaram, com MRI estrutural, gêmeos monozigóticos em que apenas um dos irmãos participou de combates de guerra. Os indivíduos combatentes de guerra que manifestaram TEPT tinham volume hipocampal diminuído, assim como seus irmãos, enquanto os indivíduos combatentes que não manifestaram TEPT não apresentaram alterações no volume hipocampal, tal como seus irmãos. Assim, os dois estudos são atualmente considerados fortes evidências do volume hipocampal diminuído preceder o trauma e predispor ao desenvolvimento do TEPT. Esses achados não invalidam a hipótese de que a exposição contínua a eventos estressores e a neurotoxicidade dos glicocorticóides envolvidos podem atrofiar o hipocampo. O próprio Sapolsky (2000) apontou que a atrofia induzida do hipocampo requer picos repetidos e prolongados de excesso de glicocorticóides e/ou aminoácidos excitatórios.

Neuroimagem funcional em TEPT

As tecnologias correntes mais utilizadas para visualização funcional do encéfalo são o SPECT, o PET

e a fMRI. Os dois primeiros métodos utilizam radioisótopos que propiciam a marcação de alterações metabólicas regionais do fluxo sanguíneo encefálico. Além de medir a dinâmica da perfusão capilar no encéfalo e o metabolismo da glicose como indicador de atividade neuronal, o SPECT e o PET são também utilizados em estudos de receptores e neurotransmissores envolvidos no TEPT, por permitirem o emprego de marcadores distintos. A fMRI é uma tecnologia não-invasiva e pode combinar as alterações do fluxo sanguíneo encefálico com a estrutura anatômica em alta resolução. O método faz uso das propriedades paramagnéticas da desoxihemoglobina para marcar as respostas hemodinâmicas por meio das mudanças de oxigenação no sangue – efeito BOLD (*blood oxygen level-dependent*) –, também indicadoras de atividade neuronal (Tabela 2).

O TEPT é um transtorno conveniente aos estudos de neuroimagem funcional, pois os sintomas podem ser provocados por diversos estímulos exteriores. Memória traumática é um componente central do TEPT e, por isso, tem sido o alvo principal dos estudos com neuroimagem funcional. Metodologias para indução temporária de sintomas têm demonstrado confiáveis mudanças psico-neurofisiológicas em indivíduos com TEPT (Pitman *et al.*, 1987). Os sintomas do TEPT têm sido induzidos por roteiros dirigidos de imagens, sons, aparelhos de realidade virtual, paradigmas cognitivos de ativação e agentes farmacológicos ansiogênicos. Os paradigmas de provocação de sintomas propõem medir a função do encéfalo controlado para os sintomas e estados mentais manifestados com mais frequência no TEPT. Estão subdivididos majoritariamente em três grupos, que utilizam visão e audição como canais sensoriais para o disparo de sintomas: (I) apresentação de figuras ou filmes; (II) apresentação de ruídos e sons; e (III) apresentação de roteiros gerais ou personalizados para evocação de memórias. A maioria desses estudos intercala estímulos traumáticos e neutros em seqüências planejadas, porém, aleatórias. Os resultados estatisticamente significativos, quanto ao aumento ou à diminuição da atividade neuronal são obtidos por meio da subtração, entre a condição de ativação (sintoma TEPT) e a condição controle (estado neutro) dos sujeitos com TEPT. Voluntários saudáveis e indivíduos que sofreram traumas correspondentes sem desenvolver TEPT são amplamente envolvidos como grupos controles para comparação das ativações obtidas com indivíduos TEPT que desempenham tarefas idênticas.

Rauch *et al.* (1996) foram os primeiros a usar PET e roteiros dirigidos de imagens traumáticas para provocação temporária de sintomas em indivíduos com TEPT. O estudo revelou aumento de perfusão no sistema límbico e paralímbico do hemisfério direito, envolvendo especialmente o córtex orbitofrontal, córtex insular, pólo temporal anterior e córtex temporal médio. O córtex visual secundário também mostrou

ativação em subtração com a condição neutra, enquanto a amígdala e o córtex anterior cingulado apresentaram picos de ativação na subtração com a condição controle. O córtex frontal inferior esquerdo, na área de Broca, apresentou diminuição significativa do fluxo sanguíneo na condição de evocação da memória traumática, em subtração à condição neutra. Shin *et al.* (1997) confirmaram tais resultados utilizando roteiros narrativos personalizados de memórias em uma população com traumas distintos. Estudos com veteranos de guerra que apresentam TEPT, e grupo controle de veteranos sem TEPT, que visualizaram imagens de combate, mostraram aumento da ativação no giro do cíngulo anterior ventral e na amígdala direita, e redução da atividade na área de Broca em sujeitos com TEPT (Shin *et al.*, 1997; Pissiota *et al.*, 2002). Liberzon *et al.* (1999) realizaram um estudo utilizando SPECT em veteranos de combate com e sem TEPT e sujeitos de controle saudáveis, demonstrando que apenas sujeitos com TEPT tiveram ativação na amígdala esquerda em resposta aos sons de combate e não ativação da amígdala ao escutarem sons neutros. Rauch *et al.* (2002) demonstraram que indivíduos com TEPT reagiram à apresentação de rostos assustadores com maior ativação da amígdala se comparado ao grupo controle.

Outros indivíduos com TEPT, expostos às suas narrativas personalizadas de trauma, indicaram relação diferenciada entre os hemisférios, com lateralização direita ao evocarem memórias traumáticas (Bremner, 2002). Lanius *et al.* (2004) estudaram as correlações inter-regionais da atividade encefálica durante a lembrança de memórias traumáticas, em indivíduos traumatizados com e sem TEPT. Os sujeitos com TEPT mostraram ativação maior do que os sujeitos sem TEPT no cíngulo posterior direito, no lobo parietal direito e no lobo occipital direito, apresentando atividade diminuída no hemisfério esquerdo. As diferenças na conectividade cerebral entre os indivíduos com e sem TEPT convergem à natureza não-verbal da evocação de memórias traumáticas em sujeitos com TEPT.

Vários estudos revelaram decréscimo da atividade no córtex pré-frontal e cíngulo anterior em indivíduos com TEPT durante a evocação de memórias traumáticas (Lanius *et al.*, 2001; Shaw *et al.*, 2002; Seedat *et al.*, 2004). O PET foi utilizado em estudos com veteranos de guerra ou mulheres abusadas sexualmente, durante a infância, para medir a correlação neuronal associada com imagens e sons traumáticos, revelando também diminuição da ativação no córtex pré-frontal e córtex do cíngulo anterior (Bremner *et al.*, 1999). Em outro estudo, com veteranos de guerra, foi usada a fMRI para medir as mudanças de ativação do córtex do cíngulo anterior em resposta ao modelo de ativação cognitiva (Shin *et al.*, 2001). Indivíduos com TEPT apresentaram decréscimo de atividade no córtex pré-frontal e córtex do cíngulo anterior, quando compa-

Tabela 2. Comparação das tecnologias de neuroimagem funcional.

Tecnologia	Base de informações	Resolução especial	Resolução temporal	Vantagens	Limitações
Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	Mudanças das mudanças no fluxo sanguíneo cerebral e energia metabólica, provocada por atividade neuronal (medição por radioatividade).	4,5–15 mm	segundos a minutos	<ul style="list-style-type: none"> • Exame com dinâmica temporal (mede variações ao longo da tarefa). • Boa localização espacial em regiões ativas. • As informações podem ser analisadas qualitativa e quantitativamente. • Cobertura da atividade de todo encéfalo. • As informações podem ser fundidas em TC ou RM. • O uso de distintos marcadores para estudos metabólicos. • Pode ser aplicado para medir várias anormalidades das funções encefálicas. • Exame ténue. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame invasivo (requer injeção de marcador radioisotópico). • Os experimentos não podem ser repetidos com frequência em período curto de tempo. • Os sujeitos devem permanecer imóveis (propenso a artefatos de movimento). • Alto custo e pouca disponibilidade do método (baixo número de PETs no Brasil). • Não adquire anatomia. • Resolução limitada. • Marcadores instáveis com meia-vida curta (minutos). • O ciclotron deve estar próximo à câmara tomográfica.
Tomografia por emissão de fóton único (SPECT)	Mudanças medidas no fluxo sanguíneo cerebral e energia do metabolismo provocada por atividade neural, em determinado momento (medição por radioatividade)	8–15 mm	Registro único, entre 3 e 5 minutos	<p>Aquisição em gama-câmara posterior à injeção do marcador (reduz artefatos de movimento).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permite a preservação do ambiente onde o paciente está (por exemplo, <i>setting</i> terapêutico). • As informações podem ser analisadas qualitativa e quantitativamente. • Cobertura da atividade de todo encéfalo. • As informações podem ser fundidas em TC ou RM. • Marcadores mais estáveis, com meia-vida mais longa (4 a 6h, ECD e HMPAO). • Baixo custo e maior disponibilidade do método (vários SPECTs no Brasil). • Exame ténue, silencioso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame invasivo (requer injeção de marcador radioisotópico). • Os experimentos não podem ser repetidos com frequência em período curto de tempo. • Resolução limitada. • Não adquire anatomia. • Exame não-dinâmico (mede um único período de tarefas contínuas). • Restrição a estudos com tarefas sem variações.
Ressonância magnética funcional (fMRI)	Mudanças medidas no fluxo sanguíneo cerebral e na oxigenação do cérebro, que ocorrem em atividade neuronal	Menos de 1 mm a 3 mm	30 ms a 1 s	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resolução espacial e temporal. • Pode ser executado em equipamento de RM. • Permite correlação direta da função com a anatomia subjacente. • Não-invasivo (não utiliza radiação). • Cobertura da atividade de todo encéfalo. • Diversos paradigmas podem ser utilizados com um simples exame. • Permite estudos repetidos em indivíduos em um curto intervalo de tempo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não mede diretamente atividade neural. • Intensidade do sinal variável, mesmo com intensidade de estímulos constante. • Potencial para resultados negativos e falsos-positivos (efeito BOLD, decorrente de sinapses excitatórias e inibitórias). • Ruído EPI (média 80 dB) durante a aquisição. • A cooperação dos indivíduos é necessária durante os estudos de lateralização. • Limitado a estudos interictais (propenso a artefatos de movimento). • Alto custo. • Devem ser excluídos indivíduos com marca-passos e implantes magnéticos.

Continua...

...continuação.

Tecnologia	Base de informações	Resolução especial	Resolução temporal	Vantagens	Limitações
Ressonância magnética espectroscópica (MRS)	Mudanças medidas na concentração do metabolismo causado pela atividade neuronal (medição por sinais de radiofrequência).	Relativamente pobre (1,7cm ³)	Segundos a minutos	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos metabólicos não-invasivos. • Alta especificidade química. • Não requer utilitários sofisticados de computador (contudo, informações e análise de informações subsequentes requerem sistemas diferentes dos usados em estudos de imagem). 	<ul style="list-style-type: none"> • Não mede diretamente a atividade neural. • Resolução espacial mais freqüente é tratada por informação química (baixa resolução). • Pode detectar apenas uma molécula em concentrações milimolares. • Limitado a estudos interictais (propenso a artefatos de movimento). • Indivíduos com marca-passo e implantes magnéticos devem ser excluídos. • Alto custo.
Magnetoencefalografia (MEG)	Mede o campo magnético gerado pela atividade neuronal.	1 – 8 mmMs	Não-invasivo	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas diretas de regiões fisiológicas de interesse. • Aumento potencial de exatidão <i>versus</i> EEG. • Alta resolução temporal da dinâmica cerebral. • Boa combinação espaço-temporal. • Exame tênue, silencioso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto custo (requer sala protegida magneticamente). • Dificuldade em localização espacial (erros em modelos matemáticos). • Limitação para informações interictais (propenso a artefatos de movimento). • Profundidade e orientação limitadas (sensível somente a fontes atuais superficial e tangencial). • Aquisição vagarosa de informações. • Devem apresentar artefatos magnéticos em caso de próteses dentárias, aços cirúrgicos, marca-passos ou outros implantes.

rados ao grupo controle. Liberzon *et al.* (1999) e Zubieta *et al.* (1999) conduziram um estudo com SPECT em ex-combatentes com TEPT. Publicaram separadamente, em análises específicas da atividade do córtex pré-frontal, considerado modulador para a resposta ao medo (Zubieta *et al.*, 1999). Contrapondo a maioria dos achados de outros estudos, foi constatado aumento, não diminuição, regional do fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal em indivíduos com TEPT. Essa discrepância pode refletir o fato de a análise da região de interesse ser derivada de grupo controle distinto. Shin *et al.* (1999) verificaram que indivíduos com TEPT exibiram falha na ativação do giro frontal inferior esquerdo (área de Broca) e no giro do cíngulo anterior. Durante a exposição aos roteiros personalizados para evocação das memórias traumáticas, outros estudos funcionais revelaram significativo decréscimo de atividade na área de Broca (Hull, 2002).

Compreendendo os achados funcionais mais freqüentes

Flagrar os circuitos neurais envolvidos no TEPT é o objetivo comum dos estudos neurofuncionais. A diversidade dos achados desses estudos e a heterogeneidade das respostas sintomatológicas daqueles que sofreram traumas psicológicos apontam para a possibilidade de inexistência de um único circuito neural subjacente ao TEPT. Entretanto, os estudos com neuroimagem chamam atenção para algumas similaridades. Amplas análises dos estudos funcionais nas memórias traumáticas de indivíduos com TEPT mostram reprodutibilidade da redução na ativação no hemisfério esquerdo. As estruturas encontradas com hipoperfusão sanguínea foram o córtex pré-frontal médio/cíngulo anterior e córtex pré-frontal dorso-

lateral, o hipocampo e a área de Broca. As áreas com ativação mais elevada foram o giro para-hipocampal e do cíngulo posterior, além da amígdala em paradigmas específicos de provocação de sintomas (Tabela 1). Outros achados, menos consistentes, incluem a redução de ativação do tálamo e do giro fusiforme e aumento da ativação da ínsula e do cerebelo (Bremner, 2002; Hull, 2002; Nutt e Malizia, 2004).

Acredita-se que o hemisfério esquerdo organiza as informações processadas seqüencialmente, assim como questões problema-solução e operações categóricas (van der Kolk, 2001; Hull, 2002). O relativo decréscimo na representação do hemisfério esquerdo fornece uma possível explicação da razão de memórias traumáticas serem vivenciadas como “pertencentes ao presente”: as partes do encéfalo necessárias à geração de seqüências e de categorização das experiências não são ativadas adequadamente. Levin *et al.* (1999) publicaram os resultados de um indivíduo oriundo de um estudo com SPECT em andamento, utilizando o mesmo paradigma de provocação que Rauch *et al.* (1996). Os indivíduos com TEPT foram examinados antes e depois do tratamento psicológico experimental chamado *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*. Após o tratamento, houve duas áreas com aumento de atividade: o córtex do cíngulo anterior e o lobo frontal esquerdo. É possível que a psicoterapia tenha influenciado a normalização da atividade neuronal, nas áreas indicadas como deficitárias no TEPT, em especial no hemisfério esquerdo. Os autores afirmam que essas mudanças foram consistentes com os dados somados de quatro dos cinco indivíduos no estudo em andamento.

A redução do volume, assim como, o decréscimo de ativação do hipocampo em indivíduos com TEPT podem ser responsáveis, pelo menos em parte, pela dissociação contínua e interpretação errônea das informações em relação a ameaças (Gilbertson *et al.*, 2002). Acredita-se que o hipocampo “crie” um mapa cognitivo que permite a categorização da experiência e a conexão dessa com outras informações autobiográficas (Levin *et al.*, 1999). O hipocampo tem papel fundamental no processo de síntese, integração, aprendizagem e avaliação de experiências (Hull, 2002). O bloqueio da função integrativa do hipocampo pode favorecer a fragmentação da experiência traumática, sensações corporais, odores e sons que parecem estranhos e isolados de outras experiências da vida (van der Kolk, 2001). O decréscimo da atividade hipocampal pode também dar suporte aos déficits de memória em TEPT, bem como, contribuir para expressão irregular de emoções.

É consenso que os córtex límbico e paralímbico estão envolvidos com a expressão de memórias carregadas de emoção e que o sistema límbico media as respostas aos estímulos repulsivos em voluntários com memórias traumáticas que apresentam ou não os sintomas. A maioria dos estudos em TEPT com

paradigmas de ativação mostrou atividade acentuada da amígdala. Mais especificamente, a ativação da amígdala e estruturas paralímbicas anteriores estão implicadas no processamento de emoções negativas como medo.

O córtex pré-frontal e o cíngulo anterior desempenham, possivelmente, um papel inibidor das respostas neuro-autonômicas a estímulos emocionais. Grande parte dos estudos funcionais revelou decréscimo da atividade no córtex pré-frontal e no cíngulo anterior em indivíduos com TEPT, durante a evocação de memórias traumáticas. A disfunção dorso-lateral pré-frontal pode mediar problemas com linguagem e cognição. Circuitos rompidos entre essa área e áreas subcorticais podem mediar dificuldades em expressão verbal integrativa com emoções. A menor atividade cortical pré-frontal, implicada na atenuação do *feedback* negativo da atividade da amígdala, pode também representar o mecanismo deficiente de extinção da resposta ao medo e desregulação emocional em TEPT (Nutt e Malizia, 2004).

Durante a exposição a roteiros personalizados para evocação das memórias traumáticas, estudos funcionais revelaram significativo decréscimo de atividade na área de Broca, relacionada à tradução de experiências pessoais em linguagem comunicável. Esse achado converge para a dificuldade que o indivíduo com TEPT apresenta de assimilar o evento traumático em uma estrutura narrativa. De fato, estudos em neuroimagem suportam a natureza não-verbal de memórias traumáticas em voluntários com TEPT e uma expressão mais narrativa das memórias traumáticas de voluntários sem TEPT (van der Kolk, 2001; Lanius *et al.*, 2004).

Implicações dos achados em neuroimagem na psicoterapia do TEPT

A neuroimagem funcional tem identificado mudanças do fluxo sanguíneo encefálico regional pertinentes a alterações ocorridas no nível cognitivo, por intermédio da psicoterapia (Gabbard, 2000; Rybakowski, 2002). Os resultados sugerem que a psicoterapia tem o potencial de modificar a disfunção dos circuitos neurais associados aos transtornos estudados (Brody *et al.*, 2001; Fumark *et al.*, 2002; Paquette *et al.*, 2003). A finalidade comum das psicoterapias aplicadas ao TEPT é atribuir gradualmente novos significados emocionais à experiência traumática passada, que não ocorre mais no presente (van der Kolk *et al.*, 1996). A ciência psicológica tem dado maior atenção às terapias de exposição imaginária para reconstrução cognitiva de eventos passados sob uma perspectiva nova de compreensão e aprendizagem (Leskin *et al.*, 1998; Marks *et al.*, 1998). A neurociência pode ajudar na explicação de porquê a exposição assistida é o elemento-chave na psicoterapia para o tratamento daqueles que sofrem de memórias traumáticas. As informações que

o indivíduo armazenou anteriormente, durante e depois do evento traumático, são fundamentais no processo de transferência e integração dos fragmentos mnêmicos, para que a memória do trauma possa ser deliberadamente comunicada verbalmente (Brewin *et al.*, 1996).

As memórias de experiências traumáticas são fenômenos heterogêneos, complexos e alteram-se com o tempo de maneiras distintas (Hopper e van der Kolk., 2001). Brewin *et al.* (1996), porém, postularam a teoria da representação dupla, fornecendo estrutura preliminar para classificação das memórias traumáticas em dois tipos fundamentais de representações: hipocampo-dependentes (verbalmente acessíveis) e não-hipocampo-dependentes (situacionalmente acessíveis).

As memórias traumáticas hipocampo-dependentes são declarativas, contêm estrutura narrativa, podem ser editadas e miscigenadas, mais facilmente, com memórias autobiográficas e geralmente têm expressão emocional e sensorial menos intensas.

De outra maneira, as memórias traumáticas não-hipocampo-dependentes apresentam-se fragmentadas sensorialmente, sem estrutura narrativa desenvolvida, são involuntariamente acessadas, têm pouca interface de comunicação com outras memórias autobiográficas e tendem a permanecer com expressão emocional intensa e sensações vívidas (Brewin, 2001; Hopper e van der Kolk, 2001). A omissão relativa do hipocampo no processamento das informações estressoras, durante períodos de intensa emoção, pode resultar também em maior probabilidade da amígdala ser ativada (Hellawell e Brewin., 2002). Os dois sistemas distintos de representação de memórias traumáticas envolveriam a participação ou ausência de participação do hipocampo.

Evidências indicam que sistemas múltiplos de memória são ativados simultaneamente e em paralelo e podem interagir em várias ocasiões (Wieser e Wieser, 2003; Poldrack e Packard, 2003). Com base nos atuais achados, é razoável postular que a psicoterapia deveria trabalhar a favor de uma tradução narrativa e integrativa do evento traumático, trazendo melhor entendimento e categorização da experiência. A integração dos fragmentos mnêmicos, como *flashbacks* em enredo narrativo, é um desafio para as abordagens terapêuticas aplicadas aos indivíduos traumatizados, transformando, assim, uma memória situacional (não-hipocampo-dependente) em uma memória emocional autobiográfica (hipocampo-dependente). Processos psicoterapêuticos baseados em exposição e reconstrução cognitiva podem estimular as faculdades cognitivas e integrativas do encéfalo correspondentes ao córtex pré-frontal, ao hipocampo e à área de Broca, encontradas como deficitárias em indivíduos com TEPT (Peres *et al.*, 2005a). Nessa perspectiva, a memória perderá intensidade emocional, será cognitivamente mais organizada e poderá, ainda, esvaecer com o tempo. Porém, contrária e compreensivelmente, as vítimas de

traumas severos evitam lembrar das respectivas memórias afloradas involuntariamente, permanecendo essas por mais tempo fragmentadas, não processadas e “traduzidas” no sistema hipocampal-pré-frontal.

A individualidade do trauma e suas bases neurais em psicoterapia

Os processos de percepção e memória estão diretamente relacionados à geração de comportamentos adaptativos. A percepção é também um processo de inferência e pode ser influenciada pelas estratégias que foram funcionais e adaptativas no passado (Nisbett e Matsuda, 2003). As experiências passadas afetam os padrões atuais de comportamento, por meio das previsões de futuro geradas com base nos bancos de memória. Todavia, a reconstrução de memórias emocionais e traumáticas é contínua e dinâmica. A neurociência demonstra que o encéfalo não armazena realmente memórias, mas traços de informação que serão usados para reconstruir as memórias, nem sempre representando o que foi factualmente vivenciado no passado. Para executar tal processo, diferentes partes do encéfalo agem como nódulos neurais que codificam, armazenam e recuperam as informações que serão usadas para criar memórias (Baddeley *et al.*, 2000; Gonsalves e Paller, 2002). Por conseguinte, sempre que um evento traumático ou emocional é recuperado, pode ser submetido a uma mudança cognitiva e emocional. Loftus (1996) observou a imprecisão no processo de lembrança, demonstrando o fenômeno de falsas memórias. Leichtman *et al.* (2000) e Gonsalves e Paller, (2002) revelam que as similaridades entre memórias falsas e verdadeiras são mais profundas do que os pesquisadores tinham previamente pensado, e McNally (2003) relatou que as respostas aos traumas são também conduzidas pelas crenças emocionais, a despeito de sua exatidão. Assim, tais pesquisas sobre trauma psicológico trazem uma fundamental compreensão à psicoterapia. Mesmo que uma memória emocional não forneça um retrato completamente factual da experiência passada, o conteúdo emocional, configurado como uma memória, é uma representação absolutamente genuína dos referenciais internos do indivíduo.

O processo natural de misturar e falsificar memórias não pode ser negado ou evitado pelos psicoterapeutas. Ao contrário, este deve ser usado de maneira eficaz para promover a saúde mental. Quando os profissionais dispensam as memórias recuperadas dos indivíduos como enganos podem aumentar as dificuldades de seus pacientes (DelMonte, 2000).

Ainda que as memórias venham de experiências, as novas memórias são construídas e evocadas com base nas milhões de memórias e fragmentos de memórias encontrados no encéfalo (Kandel *et al.*, 2003). A possibilidade de interação dos circuitos neurais é um aspecto crucial no desenvolvimento de uma

abordagem psicoterápica, que pode favorecer a tradução integrativa da memória traumática em um sistema declarativo de memória. Assim, as memórias declarativas alinhadas a atitudes resilientes, tais como, a aprendizagem positiva das experiências, auto-estima, autoconfiança e tranqüilidade ao lidar com as adversidades, podem ser parte desse imenso repertório e, conseqüentemente, podem participar do processo de reconstrução terapêutica da memória. A recuperação de uma memória emocionalmente carregada é influenciada pela interpretação particular do evento. Izquierdo (2002) postula que “(...) nós somos o que nós recordamos. Sem nossas memórias, nós não seríamos ninguém, e sem evocá-las, misturá-las e falsificá-las, nós não poderíamos viver”.

Outros achados da neurociência mostraram que os reguladores e os moduladores mais importantes na aquisição, formação e evocação de memórias são as emoções e o nível de consciência (Baddeley *et al.*, 2000; Dolan, 2002).

A recuperação de memórias traumáticas, tanto espontâneas como provocadas, ocorre em um estado alterado da consciência, com importante expressão emocional. Uma vez modificado o estado de consciência, a percepção do mesmo evento também sofre mudanças (Dietrich, 2003) e, conseqüentemente, há uma nova interação e relacionamento com o difícil contexto que a vítima do trauma está lidando. Portanto, os psicoterapeutas de vítimas de trauma devem estar qualificados para trabalhar com emoções e estados alterados de consciência, que modulam diretamente a formação da memória. Postulamos que a faculdade neurofisiológica de reinterpretar e reconstruir memórias emocionalmente carregadas pode também ser usada com eficiência na psicoterapia (Peres *et al.*, 2005a).

Limitações

Além das limitações tecnológicas descritas na tabela 2, os estudos com neuroimagem enfrentam outras importantes dificuldades.

Os indivíduos com TEPT trazem geralmente comorbidades variáveis (abuso de substâncias, depressão, insônia etc.). Distintos sintomas e diferentes variáveis emocionais podem acompanhar reciprocidades neurais específicas ou coincidentes durante o resgate de memórias traumáticas (Leskin *et al.* 1998). Além disso, existe uma importante variação interindividual no processamento dos eventos de vida e das emoções básicas, que provavelmente são responsáveis por achados inconsistentes de diversos estudos (Eugene *et al.*, 2003), assim, a heterogeneidade sintomatológica e as peculiaridades qualitativas das memórias traumáticas são fatores complexos de difícil controle em estudos com neuroimagem. A natureza heterogênea do trauma associado ao TEPT, também, pode promover dificuldades para induzir respostas em

sujeitos do grupo controle que combinem com os sintomas-respostas dos indivíduos com TEPT. Além disso, é provável a existência de estudos com resultados negativos às hipóteses vigentes, que não foram publicados ou o foram em jornais não-indexados, precisamente pelo costumeiro descrédito para com achados que não replicam hipóteses apriorísticas.

Outro aspecto relevante, porém pouco considerado nos estudos com neuroimagem, é o pareamento da idade das memórias estudadas. Muitos estudos foram realizados com veteranos de guerras recentes e antigos. Adultos com TEPT por abusos sexuais ocorridos na infância também são estudados, assim como, recém-traumatizados, como crianças e adolescentes. Sabemos que a memória pode modificar sua expressão ao longo do tempo, repercutindo em alterações dos substratos neurais envolvidos (Hull, 2002), assim, a ressalva para idade das memórias deve ser considerada nas análises globais dos estudos funcionais de provocação de sintomas.

A interpretação dos resultados gerais dos estudos publicados está, também, limitada pela heterogeneidade da população estudada quanto à faixa etária (71% adultos e 29% crianças e adolescentes) e aos tipos de traumas. Do total de 992 indivíduos estudados, 347 são veteranos de guerra (35%), 228 sofreram maus-tratos (23%) e 179 foram vítimas de abuso sexual (18%). É possível que os resultados gerais reflitam proporcionalmente as reciprocidades neurais envolvidas nos três tipos de traumas estudados com mais frequência.

A divisão do TEPT em subtipos mais específicos se faz necessária nos futuros manuais de diagnósticos, também para melhor compreensão do transtorno em termos de expressão sintomatológica, tipos de traumas e respectivos substratos neurais envolvidos. Finalmente, devido à complexidade de fatores envolvidos no resultado de estudos com neuroimagem, tais como, o efeito da medicação, as variáveis socioculturais e epidemiológicas, os artefatos técnicos e distintos paradigmas de ativação, há que se ter parcimônia na generalização desses resultados.

Perspectivas de estudos em neuroimagem no Brasil

O Brasil, hoje, dispõe das três principais técnicas – SPECT, PET e fMRI – para estudar indivíduos com TEPT. Os centros americanos, europeus e asiáticos que produzem estudos funcionais dispõem de ampla equipe multidisciplinar de físicos, neurocientistas, médicos de diversas especialidades (psiquiatria, neurologia, medicina nuclear e radiologia), psicólogos, enfermeiros e técnicos com distintas formações. Até o momento, apenas um estudo com neuroimagem funcional e TEPT foi realizado no Brasil. Utilizamos SPECT com o radiofármaco *technetium-99m ethyl cysteinate dimer* e roteiros personalizados para evocação das memórias traumáticas,

a fim de avaliar as alterações do fluxo sanguíneo encefálico de 16 indivíduos com TEPT parcial, antes e depois da psicoterapia de exposição imaginária e reestruturação cognitiva (Peres *et al.*, 2005a). A comparação entre o grupo alvo e o grupo controle, de 11 indivíduos em lista de espera, mostrou significativo aumento de atividade no córtex pré-frontal esquerdo, tálamo esquerdo e direito, parietal esquerdo e direito, hipocampo esquerdo e área de Broca, assim como, decréscimo de ativação na amígdala e no cíngulo anterior. Relações positivas foram encontradas entre as ativações do córtex pré-frontal esquerdo e do tálamo esquerdo ($R = 0,92$, $p = 0,01$), e também entre o córtex pré-frontal esquerdo e o parietal esquerdo ($R = 0,88$, $p = 0,02$). Os achados sugerem que indivíduos com TEPT parcial podem compartilhar substratos neurais relativos à natureza sensorialmente fragmentada e não-verbal das memórias traumáticas.

Além disso, a psicoterapia pode influenciar o desenvolvimento de novo padrão narrativo da memória traumática, com representação neural respectiva à memória emocional declarativa (Peres *et al.*, 2005b).

O primeiro estudo brasileiro com fMRI e paradigma de ativação em indivíduos com TEPT está sendo realizado, cooperativamente, entre o Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, Neurociências e Comportamento, a Rede de Hospitais D'Or do Rio de Janeiro e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O processamento da memória traumática (amígdala dependente) na memória emocional com estrutura narrativa (hipocampo e pré-frontal dependente) é um desafio à terapêutica dos indivíduos com TEPT. Estamos investigando, longitudinalmente, a natureza neuronal de memórias traumáticas e emocionais em indivíduos com TEPT, por intermédio de roteiros personalizados para evocação das memórias. Parte dos sujeitos serão submetidos à terapia cognitiva e os substratos neurais envolvidos nos distintos processos de memória serão analisados e discutidos quanto às implicações clínicas.

A Universidade Federal de São Paulo iniciará, em breve, um estudo de neuroimagem estrutural para investigar, além do volume do hipocampo, o volume do córtex orbitofrontal, ainda não estudado estruturalmente no TEPT. Ainda, uma nova linha de pesquisa em neuroimagem molecular vem sendo desenvolvida com o estudo de receptores dopaminérgicos através de SPECT.

Outras áreas do encéfalo merecem atenção nos futuros estudos com neuroimagem, por possivelmente colaborarem com os sintomas do TEPT. Por exemplo, o giro temporal superior (contendo a área de Wernicke) está envolvido na compreensão da linguagem e pode também explicar a dificuldade dos indivíduos com TEPT severo compreenderem verbalmente seus traumas.

O lobo parietal inferior e o giro para-hipocampal, associado ao cíngulo posterior, têm sido implicados no processo visuoespacial e na memória (Nutt e Malizia,

2004). Os parietais não estiveram entre as regiões de interesse em alguns estudos passados, e possivelmente estão relacionados com a dificuldade dos indivíduos com TEPT de localizarem, assertivamente, o evento traumático como ocorrido no passado.

Especial atenção deve ser dada ao tálamo, subjacente a informações sensoriais e emocionais recebidas por canais senso-perceptivos. É possível que os indivíduos com TEPT recebam demasiada estimulação (*input*) sensorial, sem a interpretação e síntese desses estímulos. Os estudos poderiam também ser refinados futuramente, controlando o tipo de estímulo produzido – visual, olfativo, somato-sensorial e auditivo – em diferentes grupos de sintomas de TEPT mais característicos da população brasileira.

Conclusão

O TEPT é um transtorno complexo, que apresenta variedades de sintomas psicológicos e fisiológicos. Falhas do SNC na interpretação, síntese e integração de episódios emocionalmente impactantes e dolorosos têm papel crítico nas vivências recebidas como traumáticas (van der Kolk, 2001). As pesquisas em neuroimagem estão em pleno desenvolvimento, mas apenas começaram a abordar as relações entre as alterações estruturais e funcionais do encéfalo e a manifestação do TEPT.

O achado mais consistente da neuroimagem vem dos estudos estruturais em RM, que demonstram, em sua maioria, lesões de matéria branca não-específicas e redução do volume hipocampal em uma população heterogênea de adultos com TEPT. Os achados dinâmicos do fluxo encefálico no hipocampo – relacionado à síntese, ao aprendizado e à evocação de memórias – apontam também para o decréscimo de perfusão sanguínea, durante a vivência de memórias traumáticas em indivíduos com TEPT. As diminuições relativas da atividade no hemisfério esquerdo, no córtex pré-frontal, parietal e na área de Broca convergem para a dificuldade que os indivíduos com TEPT manifestam em categorizar, integrar seqüencialmente e expressar as experiências traumáticas em linguagem com estrutura narrativa.

Parte dos estudos em neuroimagem funcional, que utilizaram roteiros dirigidos de imagens, modelos de ativação cognitiva e outros métodos de provocação de sintomas em TEPT, tem demonstrado padrão de resposta exacerbada da amígdala, provocado possivelmente pelo *feedback* negativo atenuado do córtex pré-frontal e do giro do cíngulo anterior (Tabela 1). Discute-se que esses achados centrais sejam pertinentes à fisiopatologia do TEPT.

Estudos futuros devem incluir amostras multicêntricas e desenhos homogêneos de hipóteses dirigidas para melhor elucidação de tais achados.

A baixa resolução temporal e espacial são limites relevantes à captação da complexa filigrana neural,

que poderemos no futuro melhor registrar. As técnicas de neuroimagem seguiram percursos independentes de desenvolvimento. É absolutamente necessário e oportuno o esforço comum para integrar as vantagens das distintas técnicas (Tabela 2).

Métodos multimodais, que integram a especificidade de marcadores PET, a definição anatômica da MRI e a resolução temporal do qEEG, começam a ser utilizados com custos ainda inviáveis para a larga produção científica. Estudos futuros examinarão a especificidade dos substratos funcionais, estruturais e neuroquímicos/moleculares para o entendimento da fisiopatologia das respostas anormais ao estresse relacionado ao trauma psicológico.

Quanto maior o entendimento do significado dos resultados obtidos e mais informações forem coletadas, mais aproveitáveis serão as contribuições da neuroimagem às intervenções terapêuticas nos indivíduos traumatizados.

Finalmente, cabe uma ressalva quanto à interpretação dos atuais e futuros achados. A expressão psicopatológica do trauma não é estática e as memórias traumáticas podem modificar-se em sua expressão com o passar do tempo (Jones *et al.*, 2003). As distintas respostas derivadas do estresse traumático e a marcante diversidade dos achados em neuroimagem apontam para a possibilidade de não existir um circuito universal único subjacente ao TEPT. É certo que os avanços tecnológicos trarão progressivamente a identificação mais precisa desses circuitos. Porém, os achados em neuroimagem não devem ser interpretados como determinantes imutáveis das limitações dos indivíduos com TEPT. Ao contrário do que sugerem vários estudos em neuroimagem (Hull, 2002), os achados devem orientar nossas intervenções como terapeutas em relação ao que podemos estimular em tais indivíduos, para normalizar suas atividades neuronais deficitárias.

Referências bibliográficas

- BADDELEY, A.; BUENO, O.; CAHILL, L. *et al.* - The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. *Braz J Med Biol Res* 33:993-1002, 2000.
- BONNE, O.; BRANDES, D.; GILBOA, A. *et al.* - Longitudinal MRI Study of Hippocampal Volume in Trauma Survivors with PTSD. *Am J Psychiatry* 158(8):1248-51, 2001.
- BREMNER, J.D.; RANDALL, P.; SCOTT, T.M. *et al.* - MRI-based Measurement of Hippocampal Volume in Patients with Combat-related Posttraumatic Disorder. *Am J Psychiatry*, 152 (7):973-81, 1995.
- BREMNER, J.D.; RANDALL, P.; VERMETTEN, E. *et al.* - Magnetic Resonance Imaging-based Measurement of Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder Related to Childhood Physical and Sexual Abuse: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 41(1):23-32, 1997.
- BREMNER, J.D.; NARAYAN, M.; STAIB, L.H. *et al.* - Neural Correlates of Memories of Childhood Sexual Abuse in Women with and Without Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry* 156(11):1787-95, 1999.
- BREMNER, J.D. - Neuroimaging Studies in Post-traumatic Stress Disorder. *Curr Psychiatr Ther* 4(4):254-63, 2002.
- BREWIN, C.R.; DALGEIS, T.; JOSEPH, S. - A Dual Representation Theory of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychological Review* 103:670-86, 1996.
- BREWIN, C.R. - A Cognitive Neuroscience Account of Posttraumatic Stress Disorder and its Treatment. *Behavior Research and Therapy* 39(4):373-93, 2001.
- BRODY, A.L.; SAXENA, S.; MANDELKERN, M.A. *et al.* - Brain Metabolic Changes Associated with Symptom Factor Improvement in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 50(3):171-8, 2001.
- DE BELLIS, M.D.; HALL, J.; BORING, A.M.; FRUSTACI, K.; MORITZ, G. - A Pilot Longitudinal Study of Hippocampal Volumes in Pediatric Maltreatment-related Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 50(4):305-9, 2001.
- DELMONTE, M. M. - Retrieved Memories of Childhood Sexual Abuse. *British Journal of Medical Psychology* 73:1-13, 2000.
- DIETRICH, A. - Functional Neuroanatomy of Altered States of Consciousness: the transient hypofrontality hypothesis. *Consciousness and Cognition* 12:231-56, 2003.
- DOLAN, R.J. - Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298(5596):1191-4, 2002.
- EUGENE, F.; LEVESQUE, J.; MENSOUR, B. *et al.* - The Impact of Individual Differences on the Neural Circuitry Underlying Sadness. *Neuroimage* 19 (2 Pt 1):354-64, 2003.
- FUMARK, T.; TILFORS, M.; Marteinsdottir, I. *et al.* - Common Changes in Cerebral Flow in Patients with Social Phobia Treated with Citalopram or Cognitive-behavioral Therapy. *Arch Gen Psychiatry* 59(5): 425-33, 2002.
- GABBARD, G.O. - A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry* 177:117-22, 2000.
- GILBERTSON, M.W.; SHENTON, M.E.; CISZEWSKI, A. *et al.* - Smaller Hippocampal Volume Predicts Pathologic Vulnerability to Psychological Trauma. *Nat Neurosci* 5(11):1242-7, 2002.
- GONSALVES, B.; PALLER, K. A. - Mistaken memories: remembering events that never happened. *Neuroscientist* 8:391-5, 2002.
- GURVITS, T.V.; SHENTON, M.E.; HOKAMA, H. *et al.* - Magnetic Resonance Imaging Study of Hippocampal Volume in Chronic, Combat-related Posttraumatic Disorder. *Biol Psychiatry* 40(11):1091-9, 1996.

- HELLAWELL, S.J.; BREWIN, C.R. - A Comparison of Flashbacks and Ordinary Autobiographical Memories of Trauma: cognitive resources and behavioural observations. *Behav Res Ther* 40(10):1143-56, 2002.
- HOPPER, J.W.; VAN DER KOLK, B.A. - Retrieving, Assessing and Classifying Traumatic Memories: a preliminar report on three case studies of a new standadized method. *The Haworth Maltreatment and Traume Press* 4(2):8, 2001.
- HULL, A.M. - Neuroimaging Findings in Posttraumatic Stress Disorder. Systematic Review. *Br J Psychiatry* 181:102-10; Review 2002.
- IZQUIERDO, I. - *Memória*. Porto Alegre, Brasil: Artmed, pp. 9, 2002.
- JONES, E.; VERMAAS, R.H.; MCCARTNEY, H. *et al.* - Flashbacks and Post-traumatic Stress Disorder: the genesis of a 20th-century diagnosis. *Br J Psychiatry* 180: 158-63, 2003.
- KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. - *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill: Clarinda Prepress, 2003.
- LANIUS, R.A.; WILLIAMSON, P.C.; DENSMORE, M. *et al.* - Neural Correlates of Traumatic Memories in Posttraumatic Stress Disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry* 158(11):1920-2, 2001.
- LANIUS, R.A.; WILLIAMSON, P.C.; DENSMORE, M. *et al.* - The Nature of Traumatic Memories: a 4-T FMRI functional connectivity analysis. *Am J Psychiatry* 161(1): 36-44, 2004.
- LEICHTMAN, M. D.; WANG, Q.; DAVIES, K. I. - Sharing memories and telling stories: American and Chinese mothers and their 3-year-olds. *Memory* 8:159-77, 2000.
- LESKIN, G.A.; KALOUPEK, D.G.; KEANE, T.M. - Treatment for Traumatic Memories: review and recommendations. *Clin Psychol Rev* 18(8):983-1001, 1998.
- LEVIN, P.; LAZROVE, S.; VAN DER KOLK, B. - What Psychological Testing and Neuroimaging Tells Us About the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder by Eye Movement Desensitization and Reprocessing. *J Anxiety Disord* 13(1-2): 159-72, 1999.
- LIBERZON, I.; TAYLOR, S.F.; AMDUR, R. *et al.* - Brain Activation in PTSD in Response to Trauma-related Stimuli. *Biol Psychiatry* 45(7):817-26, 1999.
- LOFTUS, E.F. - Memory Distortion and False Memory Creation. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law* 24:281-95, 1996.
- MARKS, I.; LOVELL, K.; NOSHIRVANI, H.; LIVANOU, M.; THRASHER, S. - Treatment of Posttraumatic Stress Disorder by Exposure and/or Cognitive Restructuring: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 55:317-25, 1998.
- MAURAT, A.M.; FIGUEIRA, I. - Tratamento farmacológico do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev Psiq Clín* 28(4):191-6, 2001
- M McNALLY, R. J. - Progress and Controversy in the Study of Posttraumatic Stress Disorder. *Annu Rev Psychol* 54:229-52, 2003.
- NISBETT, R.E.; MASUDA, T. - Culture and Point of View. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (19):11163-70, 2003.
- NUTT, J.D.; MALIZIA, A.L. - Structural and Functional Brain Changes in Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 1):11-7, 2004.
- PAQUETTE, V.; LEVESQUE, J.; MENSOUR, B. *et al.* - "Change the Mind and You Change the Brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 18(2):401-9, 2003.
- PERES, J.F.P.; MERCANTE, J.P.P.; PRIETO-PERES, M.J.; NASELLO, A.G., - *Psychological Dynamics Affecting Traumatic Memories: implications in psychotherapy. Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. In press, 2005a.
- PERES, J.F.P.; NEWBERG, A.S.; MERCANTE, J.P.P.; PRIETO-PERES, M.J.; NASELLO, A.G. - *Cerebral Blood Flow Changes During Retrieval of Traumatic Memories Before and After Psychotherapy: A SPECT Study*; submitted, 2005b
- PISSIOTA, A.; FRANS, O.; FERNANDEZ, M.; VON KNORRING, L.; FISCHER, H.; FREDICKSON, M. - Neurofunctional Correlates of Posttraumatic Stress Disorder: a PET symptom provocation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252(2):68-75, 2002.
- PITMAN, R.K.; ORR, S.P.; FORGUE, D.F.; DE JONG, J.B.; CLAIBORN, J.M. - Psychophysiological Assessment of Posttraumatic Stress Disorder Imagery in Vietnam Combat Veterans. *Arch Gen Psychiatry* 44(11):970-5, 1987.
- PITMAN, R.K.; SHIN, L.M. RAUCH, S.L. - Investigating the Pathogenesis of Posttraumatic Stress Disorder with Neuroimaging. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 17):47-54, 2001.
- POLDRACK, R.A.; PACKARD, M.G. - Competition Among Multiple Memory Systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia* 41(3):241-51, 2003.
- PubMed National Library of Medicine - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- RAUCH, S.L.; VAN DER KOLK, B.A.; FISLER, R.E. *et al.* - A Symptom Provocation Study of Posttraumatic Stress Disorder Using Positron Emission Tomography and Script-driven Imagery. *Arch Gen Psychiatry* 53(5):380-7, 1996.
- RAUCH, S.L.; WHALEN, P.J.; SHIN, L.M. *et al.* - Exaggerated Amygdala Response to Masked Facial Stimuli in Posttraumatic Stress Disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 47(9):769-76, 2002.
- RYBAKOWSKI, J. - Neurobiological aspects of psychotherapy theory and practice. *Psychiatr Pol* 36(1):5-15, 2002
- SAPOLSKY, R.M. - Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatry Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57(10):925-35, 2000.
- SAPOLSKY, R.M. - Chickens, Eggs and Hippocampal Atrophy. *Nat Neurosci* 5(11):1111-3, 2002.
- SEEDAT, S.; WARWICK, J.; VAN HEERDEN, B. *et al.* - Single Photon Emission Computed Tomography in Posttraumatic Stress Disorder Before and After Treatment with a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. *J Affect Disord* 80(1):45-53, 2004.
- SHAW, M.E.; STROTHER, S.C.; MCFARLANE, A.C. *et al.* - Abnormal Functional Connectivity in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuroimage* 15(3):661-71, 2002.
- SHIN, L.M.; KOSSLYN, S.M.; McNALLY, R.J. *et al.* - Visual Imagery and Perception in Posttraumatic Stress Disorder. A Positron Emission Tomographic Investigation. *Arch Gen Psychiatry* 54(3):223-41, 1997.

- SHIN, L.M.; McNALLY, R.J.; KOSSLYN, S.M. *et al.* - Regional Cerebral Blood Flow During Script-driven Imagery in Childhood Sexual Abuse-related PTSD: a PET Investigation. *Am J Psychiatry* 156(4):575-84, 1999.
- SHIN, L.M.; WHALEN, P.J.; PITMAN, R.K. *et al.* - An fMRI Study of Anterior Cingulate Function in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 50(12): 932-42, 2001.
- STEIN, M.B.; KOVEROLA, C.; HANNA, C.; TORCHIA, M.G.; MCCARTHY, B. - Hippocampal Volume in Women Victimized by Childhood Sexual Abuse. *Psychol Med* 27(4):951-9, 1997.
- VAN DER KOLK B. A.; MCFARLANE A. C.; VAN DER HART O. - Treatment. *In: Van Der Kolk et al. Traumatic Stress*, New York: Guilford Press, 1996.
- VAN DER KOLK, B.A. - The Psychobiology of Traumatic Memory: Clinical Implications of Neuroimaging Studies. *Ann N Y Acad Sci* 821:98-113, 2001.
- VERMETTEN, E.; VYTHILINGAM, M.; SOUTHWICK, S.M.; CHARNEY, D.S.; BREMNER, J.D. - Long-term Treatment with Paroxetine Increases Verbal Declarative Memory and Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 54(7):693-702, 2003.
- VILARREAL, G.; HAMILTON, D.A.; Petropoulos, H. *et al.* - Reduced Hippocampal Volume and Total White Matter Volume in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 52(2):119-25, 2002.
- Web of Science-base ISI - <http://isiwebofknowledge.com>
- WIESER, S.; WIESER, H.G. - Event-related Brain Potentials in Memory: Correlates of Episodic, Semantic and Implicit Memory. *Clin Neurophysiol* 114(6):1144-52, 2003.
- ZUBIETA, J.K.; CHINITZ, J.A.; LOMBARDI, U.; FIG, L.M.; Cameron, O.G.; Liberzon, I. - Medial Frontal Cortex Involvement in PTSD Symptoms: a SPECT study. *J Psychiatr Res* 33(3):259-64, 1999.