

Potenciais biomarcadores da terapia cognitivo-comportamental para o transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão sistemática

Potential biomarkers of cognitive behavior-therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review

Raquel Gonçalves^{1,2}, Ana Cristina Lages¹, Helga Rodrigues², Ana Lúcia Pedrozo¹, Evandro Silva Freire Coutinho³, Tom Neylan⁴, Ivan Figueira², Paula Ventura^{1,2}

¹ Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

² Instituto de Psiquiatria, UFRJ.

³ Departamento de Epidemiologia, Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP-Fiocruz).

⁴ Departamento de Psiquiatria, University of California, Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, USA.

Recebido: 1/9/2010 – Aceito: 27/12/2010

Resumo

Contexto: O estabelecimento de biomarcadores relacionados à terapia cognitivo-comportamental (TCC) é uma maneira de consolidar a eficácia do tratamento de forma mais objetiva, sendo crítico para o avanço desse campo de pesquisa. **Objetivos:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos que: 1) utilizaram parâmetros biológicos para verificar a eficácia da TCC no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT); e 2) utilizaram esses parâmetros como preditores de resposta à CBT. **Métodos:** Foram conduzidas buscas eletrônicas nas bases PubMed/Medline, ISI/Thompson Reuters e Pilot. **Resultados:** Doze artigos foram selecionados para esta revisão, sendo quatro deles estudos sobre predição de resposta ao tratamento. Foi observada relação entre a eficácia da TCC e modificações nesses parâmetros, sendo a resposta da frequência cardíaca à evocação de sintomas o parâmetro mais utilizado até o presente momento. Sua redução está associada à melhora nos sintomas de TEPT. Potenciais biomarcadores de predição de resposta encontrados incluem 5 α -reductase, ativação da amígdala, ativação e volume do córtex cingulado anterior e frequência cardíaca. **Conclusão:** Apesar da escassez de estudos e das limitações metodológicas neles observadas, investigações iniciais sugerem que os biomarcadores da TCC em pacientes com TEPT poderão ser úteis para o monitoramento mais objetivo dos efeitos do tratamento, identificação de predição de resposta e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de tratamento e prevenção do desenvolvimento de TEPT.

Gonçalves R, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2011;38(4):155-60

Palavras-chave: Transtorno de estresse pós-traumático, terapia cognitivo-comportamental, biomarcadores, revisão sistemática.

Abstract

Background: The establishment of biomarkers related to cognitive-behavior therapy (CBT) is a method to objectively consolidate treatment efficacy, which is critical to advancing the field. **Objectives:** We systematically reviewed studies that used biological parameters to assess the efficacy of CBT for the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) and studies that used these parameters as predictors of response to CBT. **Methods:** Computerized literature searches were conducted in PubMed/Medline, ISI/Thompson Reuters, and Pilot databases using both thesaurus and free-word search terms. **Results:** 12 articles met the selection criteria. 4 of them were response predictors studies. A relationship was found between CBT efficacy and changes in the measured parameters, with heart rate responses to symptom provocation being the parameter most often studied. The reduction in heart rate was associated with an improvement in PTSD symptoms. The potential biomarkers of response predictions found included 5 α -reductase, amygdala activation, activation and volume of the anterior cingulate cortex, and heart rate. **Discussion:** Despite the scarcity of studies and their methodological shortcomings, initial investigations indicate that biomarkers of CBT in PTSD patients hold promise for more objective treatment outcome monitoring, identification of response predictors, and for developing novel treatment and prevention strategies.

Gonçalves R, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2011;38(4):155-60

Keywords: Post-traumatic stress disorder, cognitive-behavioral therapy, biomarkers, systematic review.

Introdução

A eficácia da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é bem documentada¹⁻⁵. A TCC tem sido considerada um dos tratamentos de primeira escolha para esse transtorno⁶. A base para a avaliação de sua eficácia tem sido a utilização de instrumentos psicométricos (em sua maioria, escalas de autorrelato), que, administrados antes e após ou ao longo do tratamento, apontam para a diminuição dos sintomas experimentados. Entretanto, uma importante limitação de se basear nos autorrelatos é que eles são sujeitos a diversos vieses, particularmente na área da traumatologia. Por exemplo, Marmar⁷ aponta que os pacientes com TEPT podem omitir sintomas por causa da estigmatização da patologia, sendo também comum o relato exagerado de sintomas com o objetivo de usufruir benefícios governamentais.

Atualmente, alguns estudos têm se preocupado em obter maior confiabilidade em seus dados. Para isso, estão sendo utilizadas para a avaliação de sua eficácia, além dos instrumentos psicométricos, medidas puramente objetivas, como as alterações de parâmetros biológicos relacionadas à terapia⁸. As medidas de parâmetros biológicos são mais confiáveis do que os resultados provenientes de escalas, uma vez que não estão sujeitos aos vieses que permeiam as medidas psicométricas⁷.

Outra preocupação com o uso de medidas psicométricas é relacionada à sua generalização de estudos clínicos sem a utilização de placebo. A utilização de biomarcadores válidos poderá aumentar a confiabilidade de estudos que testam a eficácia da psicoterapia nos quais uma condição controle confiável não é viável⁹.

Outro importante papel dos biomarcadores é a sua utilização para o aprimoramento do tratamento. Uma parcela de sujeitos, que pode chegar a 50%, não responde ao tratamento convencional

com TCC ou desiste dele¹⁰. Uma possível fonte de aprimoramento da terapia é descobrir quais parâmetros biológicos – cerebral, neuroendócrino e/ou psicofisiológico – são alterados em decorrência da TCC e se os novos padrões de funcionamento são compatíveis com os dados clínicos ao término da terapia. Dessa forma, pode-se personalizar o tratamento considerando-se que uma dada técnica atua na modificação de um determinado biomarcador ou aperfeiçoar o tratamento de modo que atue mais diretamente na modificação desse parâmetro.

Além disso, a identificação de alguns “biomarcadores-chave” em determinados indivíduos pode facilitar a prevenção do desenvolvimento de psicopatologias, o que poderia ser feito mediante a elaboração de programas de intervenção que atuem nesse sentido¹¹.

O propósito deste artigo é proceder a uma revisão sistemática dos estudos que se utilizaram de parâmetros biológicos para avaliar a eficácia da TCC no tratamento do TEPT, além de investigar preditores biológicos de resposta ao tratamento. A nossa hipótese é de que a TCC é capaz de modificar parâmetros biológicos relacionados ao TEPT.

Metodologia

Seleção dos estudos

Algumas condições foram adotadas para fazer a seleção dos estudos. Primeiramente, foi realizada uma busca eletrônica em 19 de agosto de 2009 nas bases ISI/Thompson Reuters, PubMed/Medline e Pilots. Na base ISI/Thompson Reuters, restringiu-se a busca a *articles* e *notes*. Na base PubMed/Medline, as buscas dos termos TEPT e TCC foram realizadas seguindo a terminologia sugerida pelo *MeSH Database*, enquanto os termos biológicos foram pesquisados diretamente no *Advanced Search*. Dado que a base Pilots é diretamente relacionada a estudos sobre trauma, as palavras-chave relacionadas a TEPT foram omitidas. Posteriormente, os resultados das buscas individuais foram combinados.

Para evitar que artigos que se encaixassem no perfil pesquisado fossem omitidos, além das buscas realizadas nessas bases, foram realizadas novas buscas nas referências bibliográficas de cada artigo selecionado para a revisão, assim como nos artigos que fizeram citação desses estudos. Artigos originais, *brief reports* e cartas ao editor publicados em línguas além da inglesa foram considerados para a inclusão. Artigos de revisão, capítulos de livro, teses e dissertações foram excluídos.

Foram adotados como critérios de inclusão o emprego de técnicas cognitivas e/ou comportamentais, a participação de sujeitos com diagnóstico de TEPT e a avaliação de parâmetros biológicos antes e após a terapia. Artigos que utilizaram técnicas psicoterápicas de outras abordagens foram excluídos. Além disso, foram incluídos estudos que utilizaram pacientes com comorbidades psicopatológicas. Estudos de caso, definidos por Pincus *et al.*¹² como apresentações de 10 casos ou menos, foram excluídos.

Resultados

Dos 308 artigos que se encaixaram nos critérios desta revisão sistemática, foram excluídos 30 artigos que não investigaram TEPT ou nos quais os participantes preenchiam critério diagnóstico somente para TEPT parcial, 77 estudos que utilizaram técnicas de outras abordagens psicoterapêuticas que não a TCC, 82 artigos teóricos, teses ou dissertações, 16 estudos que não fizeram uso de parâmetros biológicos para avaliar a eficácia da terapia, 7 estudos com animais, 3 estudos de validação de instrumentos, 50 revisões e 22 estudos de caso. Cinco artigos foram selecionados a partir das listas de referências. Dessa forma, a análise final foi baseada em 12 artigos, sendo 4 deles estudos de predição de resposta ao tratamento. Os estudos estão sumarizados nas tabelas 1 e 2. Considerando-se todos os estudos selecionados para esta revisão, um total de 333 pacientes foram avaliados, sendo 187 deles selecionados para os grupos experimentais.

Correlatos biológicos dos estudos de eficácia

Estudos com parâmetros neuroendócrinos

Um estudo que utilizou parâmetros neuroendócrinos, conduzido por Smyth *et al.*¹³, foi considerado para a nossa análise. O estudo consistiu em um ensaio randomizado-controlado, e o número total de participantes no grupo experimental foi 15. A mensuração dos níveis de cortisol foi realizada somente na etapa de *follow-up*, três meses após o procedimento. Embora os autores não tenham verificado melhora nos sintomas, o resultado apontou maior atenuação de cortisol no grupo experimental diante de lembranças do trauma quando comparado ao grupo controle.

Estudos envolvendo parâmetros psicofisiológicos

Foram identificados sete estudos envolvendo parâmetros psicofisiológicos. Dois deles utilizaram eletromiografia para mensurar a eficácia da TCC, sendo um deles um estudo randomizado-controlado¹⁴, enquanto o outro foi um estudo não controlado¹⁵. Somando-se o número de participantes submetidos à TCC nos dois estudos, chegou-se a um total de 39 participantes (todos veteranos de guerra). Ambos utilizaram inundação como técnica a ser testada, e os parâmetros analisados incluíram, além de eletromiografia facial, frequência cardíaca e condutância da pele (CP) durante as sessões. Boudewyns e Hyer¹⁴ relataram que a diminuição do EMG não foi estatisticamente relacionada à diminuição das medidas psicométricas. Similarmente, Pitman *et al.*¹⁵ não encontraram relação estatística entre a diminuição do EMG e a diminuição das medidas psicométricas.

Com relação à condutância da pele, três estudos, incluindo os dois estudos acima citados, utilizaram CP para mensurar a eficácia da TCC¹⁶. Considerando-se todos os estudos, o número de participantes no grupo experimental foi 64. A diminuição da CP em resposta a lembranças do evento traumático foi estatisticamente relacionada à diminuição dos parâmetros psicométricos, sem diferença estatística entre as duas intervenções. Houve, contudo, uma queda mais pronunciada na reatividade no grupo experimental quando comparado ao grupo controle. O grupo experimental mostrou diminuição da reatividade em duas de três repetições do áudio, enquanto o grupo controle mostrou diminuição somente em um dos áudios¹⁴. Houve uma tendência à diminuição da CP em outro estudo¹⁵, e no terceiro estudo¹⁶ não houve diferença significativa na CP no grupo experimental. Além disso, esse último estudo não detalhou os resultados relacionados à CP.

Sete estudos utilizaram frequência cardíaca para avaliar a eficácia da TCC, sendo quatro deles estudos controlados. No total, 84 pacientes foram submetidos à TCC. Foi observada uma relação entre a redução da frequência cardíaca e a resposta à TCC em seis dos sete estudos selecionados. Houve redução da frequência cardíaca em resposta a lembranças do trauma no grupo submetido ao tratamento comparado ao grupo controle em três estudos¹⁵⁻¹⁷ e tendência à redução em outros três estudos^{14,18,19}. Todos esses artigos utilizaram paradigma de provocação de sintomas. O único estudo que não encontrou essa relação empregou metodologia de repouso.

Pressão arterial foi utilizada em dois estudos, sendo ambos os estudos randomizados-controlados. Um total de 37 sujeitos foi submetido à TCC, somando-se o número de participantes nos dois estudos. Em um deles, não houve diferença na pressão arterial após o tratamento¹⁵, enquanto o outro estudo relatou redução significativa na pressão sistólica após o tratamento²⁰.

Estudos envolvendo neuroimagem

Foi identificado um estudo não controlado que utilizou fMRI em 13 participantes. Após a terapia, houve aumento da ativação de áreas cerebrais envolvidas em cognição social (giro temporal medial esquerdo, relacionado à empatia, giro cingulado posterior, giro frontal medial e giro temporal superior medial esquerdo associado ao peridão), acompanhado de melhora nos sintomas, conforme evidenciado

pelas escalas. A associação dessas áreas cerebrais com empatia e perdão foi previamente identificada pelos autores²¹ em um paradigma no qual 10 voluntários foram convidados a fazer julgamentos baseados em cenários sociais. O giro frontal superior esquerdo, giro orbito-frontal e *precuneus* foram ativados por julgamentos de empatia. No

estudo conduzido por Farrow *et al.*²¹, os sujeitos foram engajados em tarefas que envolviam especulação da intenção de outros, invocando empatia e perdão, e estas eram alternadas com cenas que envolviam julgamentos sociais antes e após a terapia. O tratamento com TCC utilizado nesse estudo incluiu um componente de perdão.

Tabela 1. Estudos selecionados

Estudo	Delineamento	Procedimentos	Medidas biológicas	Eficácia da TCC	Mudanças biológicas
Smyth <i>et al.</i> ¹³ , 2008	Randomizado. Placebo (n = 10) ou escrita expressiva (n = 15). Total: n = 25	3 sessões de escrita expressiva (20' cada com 15' de intervalo – todas realizadas em 1 dia). Cortisol analisado somente no <i>follow-up</i>	Cortisol (salivar)	Sem mudanças significativas nos sintomas de TEPT. Melhora no humor	Atenuação das respostas de cortisol durante rememoração do trauma no grupo experimental* no pós-tratamento e maior recuperação após 20 min de repouso
Boudewyns e Hyer ¹⁴ , 1990	Randomizado. Inundação (n = 19) ou aconselhamento (n = 19). Total: n = 38	10-12 sessões semanais de 50 min cada	EMG frontal, frequência cardíaca, condutância da pele	Grupo de inundação mostrou melhora nos sintomas comparado ao grupo controle de acordo com o VET*	Diferença na CP no pós-tratamento comparando ambos os grupos*. FC e EMG mostraram maior tendência à redução no grupo experimental**
Pitman <i>et al.</i> ¹⁵ , 1996	Não controlado. n = 20	12 semanas de inundação/relaxamento	FC, CP, EMG frontal lateral esquerdo e EMG corrugador esquerdo	Diminuição dos sintomas de evitação e intrusões* e melhora em outros sintomas**	Redução em todas as variáveis, mas só a FC mostrou redução*
Blanchard <i>et al.</i> ¹⁶ , 2002	Randomizado. TCC (n = 25), aconselhamento (n = 26) e lista de espera (n = 22). Total: n = 73	8-12 sessões de escrita, exposição <i>in vivo</i> , relaxamento, técnicas cognitivas	CP, pressão arterial e FC	Redução no CAPS no grupo experimental*	FC diminuiu no grupo experimental*
Frueh <i>et al.</i> ¹⁷ , 1996	Não controlado. n = 11	29 sessões durante 17 semanas de <i>Trauma Management Therapy</i> (exposição, psicoeducação, SST e prática programada)	FC	Efeitos do tratamento no CGI, HAMA, aumento do número de horas de sono e atividades sociais* e CAPS (tendência)	Reatividade da FC diminuiu no pós-tratamento comparada ao pré-tratamento*
Cooper e Clum ¹⁸ , 1989	Não randomizado. n = 14	6-14 sessões de 90 min cada (uma ou duas vezes por semana) de inundação/relaxamento	FC	Redução da reviviscência e distúrbios do sono. Redução no STAI e BDI	FC não se mostrou reduzida no grupo experimental, mas aumentou no grupo controle**
Fecteau e Nicki ¹⁹ , 1999	Randomizado. TCC (n = 10) ou lista de espera (n = 10). Total: n = 20	8-10 sessões de psicoeducação, relaxamento, exposição, reestruturação e autoinstrução	FC	Efeitos do tratamento detectados pelas entrevistas estruturadas, questionários de autorrelato e testes comportamentais no grupo experimental*	Reatividade diminuiu mais no grupo experimental**
Hinton <i>et al.</i> ²⁰ , 2009	Randomizado. TCC (n = 12) ou lista de espera (n = 12). Total: n = 24	12 semanas de reestruturação cognitiva, respiração diafragmática, relaxamento muscular, psicoeducação, imageamento guiado, exposição interoceptiva	Pressão arterial sistólica e diastólica, FC	Melhora mais acentuada no grupo experimental. Regulação da emoção e do pânico	Pressão arterial diastólica e FC**. Redução na pressão arterial sistólica*, que foi mais correlacionada à melhora na regulação de estados afetivos negativos
Farrow <i>et al.</i> ²¹ , 2005	Não controlado. n = 13	4-10 sessões de TCC incluindo componente de perdão. Não especifica as técnicas empregadas	fMRI (áreas cerebrais)	Redução no CAPS após o tratamento*. Tendência à redução no IRI e EFI**	Aumento da ativação de áreas cerebrais envolvidas em cognição social (giro temporal medial esquerdo, relacionado à empatia; giro cingulado posterior, giro frontal medial e giro temporal superior medial – associado ao perdão)

*: estatisticamente significativo; **: não estatisticamente significativo; VET: *Veterans Adjustment Scale*; CGI: Impressão Clínica Global; HAMA: Escala de Ansiedade Hamilton; CAPS: *Clinician-Administered PTSD Scale*; BDI: Inventário Beck de Depressão; SPAI: *Social Phobia and Anxiety Inventory*; AX: *Spielberger Anger Expression Inventory*; STAI: Inventário Spielberger de Ansiedade Traço-estado; IRI: *Interpersonal Reactivity Index*; EFI: *Enright Forgiveness Inventory*; SST: *Social Skills Training*; FC: frequência cardíaca; CP: condutância da pele.

Tabela 2. Estudos de predição de resposta

Estudo	Delineamento	Protocolo TCC	Procedimentos	Medidas biológicas	Resultados
Pitman <i>et al.</i> ¹⁵ , 1996	Não controlado. n = 20	12 semanas de inundação e relaxamento	Monitoramento durante a primeira e a última série das sessões de inundação	FC, CP, EMG	FC aumentada antes do tratamento foi associada à melhor resposta terapêutica (redução de pensamentos intrusivos)
Yehuda <i>et al.</i> ²² , 2009	Randomizado. Exposição prolongada (n = 14) ou orientação (n = 14). Total: n = 28	Não especificado	Coletada ao longo de 24 horas pela urina antes e após o tratamento e 3 meses após (<i>follow-up</i>). Mensuração em linha de base	Cortisol e alguns de seus metabólitos	5 α -redutase (metabólito do cortisol) estava 70% diminuída no pré-tratamento em não respondentes. Nenhum outro hormônio foi preditor
Bryant <i>et al.</i> ²³ , 2008	Não controlado. Diagnosticados com TEPT: n = 14. Total: n = 28	8 sessões semanais de psicoeducação, exposição imaginária, reestruturação cognitiva e prevenção de recaída	Escaneamento antes do tratamento e durante a visualização de imagens de quatro homens e quatro mulheres expressando medo, alternadas com expressões neutras	Áreas cerebrais (fMRI)	Não respondentes tinham maior ativação da amígdala bilateralmente e córtex cingulado anterior ventral direito durante a apresentação de estímulos antes do tratamento
Bryant <i>et al.</i> ²⁴ , 2008	TEPT: n = 13. História de trauma e sem TEPT: n = 13. Sem história de trauma: n = 13. Total: n = 39	8 sessões semanais de psicoeducação, exposição imaginária, reestruturação cognitiva e prevenção de recaída	Escaneamento antes e após o tratamento (mensuração do volume)	Áreas cerebrais (ressonância magnética estrutural – MRI)	Respondentes tinham maior volume do córtex cingulado anterior rostral comparados a não respondentes

Correlatos biológicos de predição de resposta

Quatro estudos que investigaram predição de resposta à TCC mediante parâmetros biológicos mensurados antes do tratamento foram encontrados. Os parâmetros acessados por esses estudos mostraram-se bons preditores de resposta. Foi observado que os 14 não respondentes à TCC possuíam níveis de 5 α -redutase (um metabólito do cortisol) 70% mais baixos que os 14 respondentes²². Outro estudo mostrou que os não respondentes à TCC tinham maior ativação da amígdala bilateral e do córtex cingulado anterior direito ventral durante a apresentação de faces com medo e neutras comparados aos respondentes²³. Além disso, respondentes ao tratamento tinham maior volume no córtex cingulado anterior rostral, em relação aos não respondentes²⁴. O aumento da frequência cardíaca antes do tratamento foi preditor de resposta favorável à TCC¹⁵. Cortisol e alguns de seus metabólitos, contudo, não foram bons preditores de resposta à TCC²².

Discussão

Até o presente momento, nenhuma revisão sistemática sobre mudanças biológicas como marcadores de eficácia da TCC em pacientes com TEPT ou sobre a utilização desses marcadores como preditores de resposta foi publicada.

Foi observada uma tendência ao aumento de publicações envolvendo medidas biológicas em resposta ao tratamento. De 1985 a 1990, somente dois estudos foram identificados e de 1991 a 1995 nenhum estudo foi identificado. Contudo, de 1996 a 2000, três publicações satisfizeram nossos critérios, e ainda mais estudos foram identificados após 2005 (cinco estudos de 2006-2009).

Correlatos biológicos de estudos de eficácia

Em geral, os resultados da pesquisa desta revisão sistemática apoiam a hipótese de que a TCC é capaz de modificar parâmetros biológicos. A maioria dos estudos observou alguma evidência de mudança nesses parâmetros em associação com a resposta ao tratamento avaliada por escalas psicométricas.

Com relação à frequência cardíaca, a maioria dos estudos mostrou uma correlação entre a resposta à TCC e a redução da reatividade

cardíaca associada ao *script* traumático. Até o presente momento, esse parâmetro é o mais promissor biomarcador de eficácia da TCC em virtude da associação com a resposta ao tratamento e ao maior número de estudos que fizeram sua utilização em comparação com outros parâmetros. Esse dado é explicado pela facilidade de implementação desse parâmetro, além da sua alta sensibilidade a pistas traumáticas. Além disso, a frequência cardíaca tem sido considerada um dos mais promissores correlatos biológicos do TEPT^{25,26}.

EMG e pressão arterial não pareceram ser potenciais indicadores da eficácia da TCC no tratamento do TEPT. Nos dois estudos que foram selecionados para esta revisão sistemática, a avaliação da mudança nesses dois parâmetros após o tratamento não esteve relacionada à mudança observada nas escalas psicométricas, com exceção da pressão sistólica em um dos estudos. É necessária a replicação desses achados para que se possa chegar a conclusões mais consistentes acerca desses dois parâmetros.

A reatividade do cortisol ao *script* traumático também não pareceu estar associada à resposta ao tratamento com TCC. Contudo, sujeitos que receberam sessões de escrita expressiva para o tratamento do TEPT apresentaram menor reatividade ao *script* traumático relacionada ao cortisol, sugerindo que a resposta ao tratamento está associada à melhora na capacidade de regular a resposta ao estresse. Este estudo, contudo, envolveu somente três sessões de escrita expressiva, o que é considerado insuficiente para produzir efeitos terapêuticos². Também é digno de nota o fato de este estudo não informar se os participantes possuíam comorbidades psiquiátricas como depressão maior, considerada uma comorbidade comum no TEPT que está associada a elevados níveis de cortisol²⁷ e, por isso, pode ter interferido nos resultados do estudo. Níveis de CP mostraram resultados inconsistentes, já que esse parâmetro foi associado à resposta ao tratamento com TCC em apenas um dos três estudos nos quais ele foi mensurado. Dado que o número de estudos ainda é limitado, mais publicações são necessárias para que se chegue a conclusões mais consistentes.

O tratamento eficaz com TCC foi associado ao aumento de áreas neurais envolvidas em cognição social, como o giro temporal medial esquerdo, que foi anteriormente relacionado à empatia, e o giro cingulado posterior, o giro medial frontal e o giro medial superior temporal esquerdo, que foram anteriormente associados ao perdão. É interessante notar que, apesar de ser uma das mais promissoras

tecnologias, o imageamento funcional foi pouco utilizado até o momento em estudos realizados com pacientes com diagnóstico de TEPT²⁸. Contudo, a utilização de fMRI envolvendo pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo, fobias específicas e transtorno do pânico é mais difundida²⁸. Novamente, mais investigações são necessárias para avaliar até que ponto a resposta ao tratamento está associada a determinados padrões de ativação neural, conforme observado em outros transtornos de ansiedade.

Correlatos biológicos de predição de resposta

Apesar do número limitado de artigos encontrados, alguns parâmetros parecem ter potencial clínico para prever a resposta à TCC, sendo eles a enzima 5 α -redutase, ativação da amígdala, ativação e volume do córtex cingulado anterior e frequência cardíaca. As exceções incluem o cortisol e alguns de seus metabólitos. Yehuda *et al.*²⁹ observaram baixos níveis de 5 α -redutase em sobreviventes do Holocausto e sugeriram que essa redução pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de TEPT. A maior ativação da amígdala em não respondentes e o maior volume do córtex cingulado anterior em respondentes antes do tratamento são compatíveis com o modelo neural aceito para o TEPT^{30,31}, que é baseado em dados de neuroimagem que mostram exagerada ativação da amígdala e ativação diminuída em áreas frontais. Apesar de alguns dados demonstrarem que a ativação da amígdala durante o tratamento com exposição é requerida para que o processo de extinção ocorra, dependendo da gravidade do TEPT, a excessiva ativação dessa área é prejudicial ao processamento do medo, talvez porque possa ser mais difícil regular a ansiedade eliciada pela TCC nesses casos²³. A maior ativação do córtex cingulado anterior pode ser associada à rápida apresentação dos estímulos temidos que não eram percebidos conscientemente, engajando, dessa forma, redes subcorticais. Finalmente, a maior reatividade da frequência cardíaca em respondentes pode ser explicada pelo maior engajamento no processo de exposição a pistas traumáticas.

O estudo conduzido por Hinton *et al.*²⁰ foi o único que não fez uso do método de provocação de sintomas para mensurar um parâmetro biológico. Todas as outras publicações utilizaram essa metodologia, o que permite maior comparação entre os artigos selecionados. A comparação dos dados presentes nesses estudos ainda assim é limitada por causa da variabilidade no momento da coleta dos dados. Por exemplo, alguns estudos analisaram o primeiro ou o último minuto da provocação de sintomas ou os momentos de pico na resposta aos estímulos.

Limitações metodológicas dos estudos revisados

Várias limitações foram observadas nos artigos incluídos na nossa análise. Amostras pequenas, com 7 de 10 estudos utilizando amostras menores que 30 sujeitos (não incluindo os estudos de predição de resposta), foram a primeira e mais proeminente limitação. O fato de a maioria desses estudos contar com amostra pequena pode explicar a falta de significância estatística observada em alguns parâmetros com relação ao resultado da TCC. Vários estudos relataram tendência à não significância entre seus resultados. Problemas adicionais incluíram a ausência de informação a respeito do uso de medicação psicotrópica por parte dos participantes de três dos estudos selecionados e uso de medicação psicotrópica não estabilizada em quatro dos estudos. Um dos estudos permitiu que os participantes se mantivessem em outros tratamentos psicoterápicos durante a pesquisa¹⁵. Cinco dos estudos não descreveram a presença de comorbidades psiquiátricas e um estudo relatou a presença de comorbidade, contudo sem especificar a condição comórbida. Além disso, seis dos artigos descreveram comorbidades que incluíam depressão maior. A ausência de controle para comorbidades é relevante por causa da possibilidade de parâmetros biológicos serem alterados em virtude da presença de outros transtornos psiquiátricos, o que pode levar à alteração dos dados. Decidiu-se incluir estudos não controlados em virtude da falta de artigos nesse campo de pesqui-

sa. Entretanto, a possibilidade de efeitos placebo nos ensaios não controlados deve ser considerada, já que esse dado pode invalidar alguns dos achados.

Já que esse é um campo incipiente, os dados devem ser interpretados com cautela. O uso de diferentes metodologias e instrumentos de avaliação torna difícil a generalização dos resultados. Também é digno de nota o fato de a nossa busca ter sido restrita a artigos publicados eletronicamente, o que pode ter omitido estudos que seriam incluídos nesta revisão.

Potenciais implicações clínicas

Apesar dos grandes avanços observados na área da neurociências/neurobiologia, ainda há poucos estudos na literatura psicológica que dialogam com essa área, a qual pode oferecer contribuições extremamente úteis para o entendimento da atuação da terapia no organismo¹¹. Segundo Beauchaine *et al.*¹¹, “o uso de marcadores biológicos em resultados de pesquisas longitudinais representa o primeiro passo rumo a uma ciência de prevenção mais integrada” (p. 747). Apesar da eficácia da TCC, há pacientes que não respondem ao tratamento, continuando a apresentar sofrimento psicológico significativo ao fim da terapia³². Portanto, são necessários estudos na área básica que possibilitem o aprimoramento da psicoterapia, de modo que a parcela de pacientes não respondentes ao tratamento obtenha ganhos terapêuticos. O estudo de variáveis biológicas nos transtornos mentais, bem como após tratamento psicológico, é impulsionado pela necessidade de gerar progresso na área clínica. Tal progresso pode ocorrer por meio do desenvolvimento de intervenções mais efetivas para o tratamento e para a prevenção de psicopatologias específicas, a partir dos conhecimentos provenientes do laboratório. Assim, é possível a transposição do conhecimento de área básica para aplicação clínica, ampliando as possibilidades terapêuticas e resposta a tratamentos.

Conclusão

Esta revisão sistemática mostrou que, apesar da eficácia de estudos com esse propósito presentes na literatura atual, existe uma relação entre a eficácia da terapia e mudanças em parâmetros biológicos em pacientes com diagnóstico de TEPT. Contudo, em virtude da tecnologia disponível atualmente, a superioridade dos marcadores biológicos diante dos parâmetros psicométricos tradicionais não está estabelecida. No futuro, é provável que as variáveis biológicas mostrem-se como ferramentas úteis para o desenvolvimento de tratamentos individualizados e mais efetivos.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) – Governo Federal do Brasil, da Faperj (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) – Programa de Apoio às Instituições de Ensino e Pesquisa/Projeto E-6/110.324/2007 – e da Confederação Nacional do Comércio. Drs. Ventura, Coutinho e Figueira receberam apoio do CNPq. Dr. Neylan recebeu apoio parcial do NIMH Grants: MH057157 & MH73978.

Referências

1. Foa E. Psychosocial therapy for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatr.* 2006;67(Suppl 2):40-5.
2. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, editors. *Effective treatments for PTSD. Practice guidelines from the international society for traumatic stress studies.* 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2009.
3. Hofmann SG, Smits JAJ. Cognitive behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2008;64:4.
4. Mendes DD, Mello MF, Ventura P, Passarella M, Mari J. A systematic review on the effectiveness of cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder. *Int J Psychiatry Med.* 2008;38(3):241-59.

5. Passarela CD, Mendes DD, Mari JD. A systematic review to study the efficacy of cognitive behavioral therapy for sexually abused children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Rev Psiq Clín.* 2010;37(2):63-8.
6. Bisson J. Post-traumatic stress disorder. *Occup Med.* 2007;57(6):399-403.
7. Marmar CR. Mental health impact of Afghanistan and Iraq deployment: meeting the challenge of a new generation of veterans. *Depress Anxiety.* 2009;26:493-7.
8. Norte CE, Souza GGL, Pedrozo AL, Mendonça-de-Souza ACF, Figueira I, Volchan E, et al. Impact of cognitive-behavior therapy on resilience-related neurobiological factors. *Rev Psiq Clín.* 2011;38(1):43-5.
9. Moras K. The value of neuroscience strategies to accelerate progress in psychological treatment research. *Can J Psychiatry.* 2006;51(13):810-22.
10. Schottenbauer MA, Glass DB, Arnkoff, DB, Tendick AV, Gray SH. Non-response and dropout rates in outcome studies on PTSD: review and methodological considerations. *Psychiatry.* 2008;71(2):134-68.
11. Beauchaine TP, Neuhaus E, Brenner SL, Gatzke-Kopp L. Ten good reasons to consider biological processes in prevention and intervention research. *Dev Psychopathol.* 2008;20:745-74.
12. Pincus HA, Henderson B, Blackwood D, Dial T. Trends in research in two general psychiatric journals in 1969-1990: research on research. *Am J Psychiatry.* 1993;150:135-42.
13. Smyth JM, Hockemeyer JR, Tulloch H. Expressive writing and post-traumatic stress disorder: effects on trauma symptoms, mood states, and cortisol reactivity. *Brit J Health Psych.* 2008;13:85-93.
14. Boudewyns PA, Hyer L. Physiological response to combat memories and preliminary treatment outcome in Vietnam veteran PTSD patients treated with direct therapeutic exposure. *Behav Ther.* 1990;21:63-87.
15. Pitman RK, Orr SP, Altman B, Longpre RE, Poiré RE, Macklin ML, et al. Emotional processing and outcome of imaginal flooding therapy in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry.* 1996;37(6):409-18.
16. Blanchard EB, Hickling EJ, Veazey CH, Buckley TC, Freidenberg BM, Walsh GD, et al. Treatment-related changes in cardiovascular reactivity to trauma cues in motor vehicle accident-related PTSD. *Behav Ther.* 2002;33:417-26.
17. Frueh BC, Turner SM, Beidel DC, Mirabella RF, Jones WJ. Trauma management therapy: a preliminary evaluation of a multicomponent behavioral treatment for chronic combat-related PTSD. *Behav Res Ther.* 1996;34(7):533-43.
18. Cooper NA, Clum GA. Imaginal flooding as a supplementary treatment for PTSD in combat veterans: a controlled study. *Behav Ther.* 1989;20:381-91.
19. Fecteau G, Nicki R. Cognitive behavioural treatment of post traumatic stress disorder after motor vehicle accident. *Behav Cogn Psychother.* 1999;27:201-14.
20. Hinton DE, Hofmann SG, Pollack MH, Otto MW. Mechanisms of efficacy of CBT for Cambodian refugees with PTSD: improvement in emotion regulation and orthostatic blood pressure response. *CNS Neurosci Ther.* 2009;15:255-63.
21. Farrow TFD, Hunter MD, Wilkinson ID, Gouneea C, Fawbert D, Smith R, et al. Quantifiable change in functional brain response to empathic and forgiveness judgments with resolution of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2005;140:45-53.
22. Yehuda R, Bierer LM, Sarapas C, Makotkine I, Andrew R, Seckl JR. Cortisol metabolic predictors of response to psychotherapy for symptoms of PTSD in survivors of the World Trade Center attacks on September 11, 2001. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(9):1304-13.
23. Bryant RA, Felmingham K, Kemp A, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 2008;38:555-61.
24. Bryant RA, Felmingham K, Whitford TJ, Kemp A, Hughes G, Peduto A, et al. Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(2):142-6.
25. Davidson JR, Hughes D, Blazer DG, George LK. Posttraumatic stress in the community: An epidemiological study. *Psychol Med.* 1991;21:713-21.
26. Pole N. The Psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2007;133(5):725-46.
27. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2002;25:341-36.
28. Porto P, Oliveira L, Mari J, Volchan E, Figueira I, Ventura P. Does cognitive behavioral therapy change the brain? A systematic review of neuroimage in anxiety disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21:114-25.
29. Yehuda R, Bierer LM, Andrew R, Schmeidler J, Seckl JR. Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors. *J Psychiatr Res.* 2009;43:877-83.
30. Kato N, Kawata M, Pitman RK, editors. PTSD brain mechanisms and clinical implications. Tokyo: Springer-Verlag; 2006.
31. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research – past, present, and future. *Biol Psychiatry.* 2006;60:376-82.
32. Tashiro T, Mortensen L. Translational research how can social psychology improve psychotherapy. *Am Psychol.* 2006;61(9):959-66.