

A psicologia como neurociência cognitiva: Implicações para a compreensão dos processos básicos e suas aplicações

Óscar F. Gonçalves* / Adriana Sampaio** / Ana Mesquita** / Avagni Petrosyan** / Ana P. Pinheiro** / Sandra Carvalho** / Jorge Leite** / Joana Coutinho* / Ana Osório* / Patrícia Oliveira-Silva**

* Laboratório de Neuropsicofisiologia – CIPsi, Escola de Psicologia, Universidade do Minho, Braga / Counseling & Applied Educational Psychology, Bouvé College of Health Sciences, Northeastern University; ** Laboratório de Neuropsicofisiologia – CIPsi, Escola de Psicologia, Universidade do Minho, Braga

O presente artigo procura ilustrar o modo como os desenvolvimentos das neurociências cognitivas poderão ajudar a compreender alguns dos processos psicológicos básicos e, simultaneamente, ser traduzidos para importantes domínios da psicologia aplicada, particularmente no domínio clínico. Exemplificaremos a partir de algumas linhas de investigação programática em curso nas diferentes subsecções do Laboratório de Neuropsicofisiologia da Escola de Psicologia da Universidade do Minho. As potencialidades metodológicas proporcionadas pela neurofisiologia, neuroimagem, neuromodulação, psicofisiologia, neurobioquímica e neurogenética serão exemplificadas nas suas aplicações à linguagem (e suas implicações para a compreensão da esquizofrenia), funcionamento sócio-cognitivo (e implicações para a compreensão das perturbações do neurodesenvolvimento), funcionamento executivo (com implicações para a compreensão das perturbações do espectro obsessivo), empatia (e implicações para a compreensão da psicoterapia), mecanismos de stress (com implicações para a compreensão das perturbações de ansiedade), e, finalmente, comportamento animal (com implicações para o conhecimento dos sistemas sensoriais e perceptuais).

Palavras-chave: Neurociências, Processos psicológicos, Psicopatologia, Neurodesenvolvimento, Psicoterapia.

INTRODUÇÃO

Como já há mais de 6 décadas reconhecia Donald Hebb (1949) em *The Organization of Behavior*; os psicólogos não enfrentam, na sua demanda epistemológica, uma tarefa simples. Com efeito, a procura das leis que possam permitir a validação dos mecanismos de compreensão, predição e regulação do comportamento e da actividade mental, é tarefa de grande complexidade. O quesito afigura-se, por vezes, um verdadeiro trabalho de Sísifo, em que carregamos penosamente o nosso precioso objecto (i.e., pedra de mármore) até ao cume da montanha para constatar que, chegados ao topo, a pedra escorrega novamente pela encosta até ao ponto de partida. Talvez seja este o nosso castigo por ousar desafiar Zeus neste nosso projecto de nos substituímos aquilo que

A correspondência relativa a este artigo deverá ser enviada para: Óscar F. Gonçalves, Laboratório de Neuropsicofisiologia – CIPsi, Escola de Psicologia, Universidade do Minho, Campus de Gualtar, 4710-057 Braga. E-mail: goncalves@psi.uminho.pt

ao longo dos milénios foi unicamente desígnio do sagrado. No entanto, tal como o astuto Sísifo, temos ao longo de século e meio de existência vindo a driblar o destino de uma morte tantas vezes anunciada e, frequentemente, exagerada.

Um dos modos pelos quais a psicologia tem procurado sustentar um progresso seguro até ao cume do conhecimento é recorrendo à parceria científica transdisciplinar. Foi assim, logo desde a sua constituição, numa aliança estratégica com a física dos finais do século XIX. Gustav Fechner sugeria ser possível desenvolver uma nova ciência assente na formulação de regras “exactas” acerca relações entre o mundo físico e o mundo psicológico, “o corpo e a alma” (1860/1966, p. 7).

Voltou a ser assim quando James Watson (1913/1994) lançou o seu manifesto defendendo a psicologia como uma ramo experimental das ciências naturais e criticando o modo como a psicologia se sequestrou na natureza “esotérica” dos seus métodos (i.e., introspecção). A proposta de Watson é, sobretudo, uma proposta metodológica de aproximação às outras ciências da natureza. Trata-se do reconhecimento de que o esclarecimento da natureza do objecto depende da sofisticação e rigor de método – nas outras ciências como a física e química, sustenta, Watson, “uma melhor técnica leva a resultados mais reprodutíveis” (1913/1994, p. 249).

É precisamente esta sofisticação metodológica ao permitir aceder, com níveis de maior rigor, aquilo que até aí poderia ser unicamente inferido, vai conduzir à revolução cognitiva da psicologia. É esta revolução que vai possibilitar, a partir dos anos 50, a confluências de várias disciplinas no espaço transdisciplinar conhecido como as “ciências cognitivas”. George Miller (2003) vai ao ponto de situar um acontecimento, e até um dia, para a emergência das ciências cognitivas. No dia 11 de Setembro de 1956, quando saía de um simpósio organizado pelo “*Special Interest Group in Information Theory*” no *Massachusetts Institute of Technology*, George Miller confessa ter tido na altura “a convicção, mais intuitiva que racional, que a psicologia experimental, a linguística teórica e a simulação computorial dos processos cognitivos eram partes de um conjunto mais vasto e que o futuro assistiria a uma elaboração e coordenação progressiva das suas preocupações comuns” (2003, p. 142). Com efeito, as décadas seguintes vão testemunhar um crescimento impressionante das ciências cognitivas, sofisticando consideravelmente a nossa compreensão dos processos psicológicos até à altura vistos como uma “caixa negra”.

No início dos anos 90 a psicologia enfrentava de novo os desafios de Sísifo. Por um lado os novos desenvolvimentos metodológicos permitiam abordar recantos do funcionamento mental até aí inacessíveis. No entanto, por outro lado, o modo como estes processos psicológicos eram determinados e, por sua vez, determinavam os processos neuronais, permanecia por esclarecer. Felizmente que, durante este período, assistia-se a uma evolução paralela, e não menos dramática, de áreas como a neurofisiologia, neuroanatomia e neurobioquímica. Também aqui, a emergência de novas metodologias aos níveis genético, molecular, celular e supracelular, permitiam começar a descodificar o funcionamento do sistema nervoso. É precisamente esta confluência disciplinar, resultado de sofisticação metodológica e tecnológica, que vai dar origem àquilo que hoje em dia designámos de “*neurociências*”.

No entanto, para a psicologia, o desafio mais promissor resulta dos caminhos abertos nos últimos anos pela confluência entre ciências cognitivas e neurociências, as ciências da mente e as ciências do cérebro, permitindo o desenvolvimento de um novo projecto transdisciplinar designado de “*neurociências cognitivas*” (cf. Cowan, Hart, & Kandell, 2000). As neurociências cognitivas, vêm assim dar corpo ao desígnio central da psicologia. Um projecto que é, simultaneamente, de esclarecimento dos mecanismos básicos do funcionamento mental mas, e não menos importante, das aplicações destes conhecimentos aos mais diversos domínios do quotidiano (e.g., neuroeconomia; neuroantropologia; neuroestética).

No presente artigo procuraremos dar conta de como os desenvolvimentos nas neurociências cognitivas poderão ajudar a compreender alguns dos processos psicológicos básicos e, simultaneamente, ser traduzidos em importantes domínios da psicologia aplicada. Acreditamos que grande

parte destes desenvolvimentos resulta das potencialidades abertas por importantes desenvolvimentos metodológicos. Assim, ilustraremos a partir de algumas linhas de investigação programática em diferentes subsecções do *Laboratório de Neuropsicofisiologia* da Escola de Psicologia da Universidade do Minho. As potencialidades metodológicas proporcionadas pela neurofisiologia, neuroimagem, neuromodulação, psicofisiologia, neurobioquímica e neurogenética, serão exemplificadas nas suas aplicações à linguagem (com implicações para a compreensão da esquizofrenia), funcionamento sócio-cognitivo (com implicações para a compreensão das perturbações do neurodesenvolvimento), funcionamento executivo (com implicações para a compreensão das perturbações do espectro obsessivo), empatia (com implicações para a compreensão da psicoterapia), mecanismos de stress (com implicações para a compreensão das perturbações de ansiedade), e comportamento animal (com implicações para o conhecimento dos sistemas sensoriais e perceptuais).

NEUROFISIOLOGIA E LINGUAGEM: IMPLICAÇÕES PARA A COMPREENSÃO DA ESQUIZOFRENIA

No âmbito das Neurociências Cognitivas e Clínicas, a metodologia de potenciais evocados (event-related potentials), baseada na electroencefalografia (EEG), assume uma importância primordial ao possibilitar o estudo do curso temporal de processos cognitivos, sensoriais e/ou motores (Pfefferbaum, Roth, & Ford, 1995). Devido à sua excelente resolução temporal, esta metodologia não-invasiva é uma das ideais para o estudo de processos dinâmicos, tal como a linguagem (Garnsey, 1993; Osterhout & Holcomb, 1995; Pinheiro, Galdo-Alvarez, Sampaio, Niznikiewicz, & Goncalves, 2010; Pinheiro et al., 2011; Pinheiro, Del Re, Nestor et al., 2013; Pinheiro, Del Re, Mezin et al., 2013). A linguagem é uma das mais complexas capacidades humanas (Hickok & Poeppel, 2007). Enquanto a metodologia comportamental (incluindo tempos de reacção e taxas de acerto) proporciona importante informação sobre o processamento linguístico, apenas permite examinar a etapa final do processamento, mas não os processos neurocognitivos que conduziram a uma resposta. Por outro lado, metodologias funcionais tais como a metodologia de potenciais evocados, permitem examinar os processos neurocognitivos que ocorrem antes da realização de uma resposta (e.g., decidir se uma frase é ou não válida, do ponto de vista semântico), ou mesmo na sua ausência.

Vários componentes de onda foram identificados como sendo sensíveis a processos de natureza linguística, tais como a N400 (uma negatividade observada aproximadamente 400 milissegundos após o início de um estímulo visual ou auditivo, que indexa processos semânticos) e a P600 (uma positividade observada aproximadamente 600 milissegundos após o início de um estímulo visual ou auditivo, que indexa processos sintácticos) (Kutas & Federmeier, 2011).

Nas últimas duas décadas, foi possível assistir a um número crescente de estudos de potenciais evocados com o objectivo de investigar anomalias sensoriais e cognitivas na esquizofrenia. A esquizofrenia é uma perturbação psicopatológica complexa, caracterizada por anomalias cognitivas, comportamentais, e emocionais, bem como por alterações cerebrais ao nível estrutural e funcional (Wible, Preus, & Hashimoto, 2009). Em particular, as anomalias no processamento semântico representam uma das características centrais da disfunção cognitiva na esquizofrenia, incluindo associações bizarras, tagencialidade e incoerência ao nível do discurso (Nestor et al., 1997; Niznikiewicz, 2008; Niznikiewicz, Mittal, Nestor, & McCarley, 2010; Niznikiewicz et al., 1997; Pinheiro, McCarley, Thompson, Goncalves, & Niznikiewicz, 2012). Os estudos de potenciais existentes revelam anomalias no componente de onda N400 em pacientes esquizofrénicos em comparação com sujeitos controlo, nomeadamente uma menor amplitude (i.e., menos negativa) do componente de onda N400 em estudos de priming com um breve intervalo entre o início dos estímulos (stimulus onset asynchrony – SOA), ou uma maior amplitude da N400 (i.e., mais negativa)

em estudos com um longo intervalo entre o início dos estímulos (e.g., Niznikiewicz et al., 1997; Niznikiewicz et al., 2010). Estes resultados demonstram que processos anómalos na memória semântica podem estar na origem da perturbação do pensamento e das alterações linguísticas associadas à esquizofrenia.

Com o intuito de aprofundar o conhecimento existente acerca do processamento da linguagem na esquizofrenia, os nossos estudos iniciais focaram dois aspectos da linguagem que têm um papel fulcral no âmbito das interações sociais: (a) prosódia emocional (Pinheiro, Del Re, Mezin et al., 2013); (b) processos semânticos e as suas interações com processos afectivos (Pinheiro, Del Re, Nestor et al., 2013).

Os resultados encontrados (Pinheiro, Del Re, Mezin et al., 2013) demonstraram anomalias nos componentes de onda N100 e P200 em pacientes esquizofrénicos, sugerindo alterações no processamento de prosódia nos três estádios de processamento vocal emocional propostos por Schirmer e Kotz (2006) com base nos dados de neuroimagem e neurofisiológicos existentes: (1) processamento sensorial do sinal acústico (indexado pelo componente N100); (2) detecção de pistas acústicas com saliência emocional (indexado pelo componente P200); e (3) avaliação do significado emocional da informação vocal (indexado pela taxa de erros no reconhecimento de prosódia emocional). Importa salientar que as anomalias observadas foram mais proeminentes no caso de discurso com conteúdo semântico inteligível, em comparação com discurso com conteúdo semântico ininteligível.

Por sua vez, o nosso estudo sobre efeitos da indução afectiva (através de imagens de valência neutra, positiva e negativa) no processamento semântico indicou interações anómalas entre humor, processamento de contextos de frase e conexões na memória semântica na esquizofrenia, tal como indexado pelo componente de onda N400 (Pinheiro, Del Re, Nestor et al., 2013). Neste estudo, foram apresentadas frases cujo final era: (a) uma palavra esperada segundo o contexto semântico precedente; (b) uma palavra inesperada pertencendo à mesma categoria semântica da palavra esperada; (c) uma palavra inesperada pertencendo a uma categoria semântica diferente da palavra esperada. Enquanto que, após indução afectiva neutra e positiva, os pacientes esquizofrénicos processaram diferentemente os finais esperados e inesperados (i.e., maior amplitude da N400 para finais inesperados *vs.* finais esperados), após indução afectiva negativa este processamento diferencial não foi observado (i.e., amplitude da N400 similar para finais esperados e inesperados). Estes resultados sugerem o efeito disruptivo do humor negativo em processos contextuais preditivos.

Estudos recentes têm sugerido o papel importante que as anomalias no processamento de pistas com saliência emocional desempenham na sintomatologia positiva que caracteriza a esquizofrenia. Em particular, vários estudos têm demonstrado alterações na capacidade de pacientes com esquizofrenia de distinguir entre discurso gerado interna e externamente (e.g., voz do self *vs.* voz de outra pessoa), as quais tendem a ser mais pronunciadas perante material verbal com conteúdo negativo. Estudos futuros deverão investigar de que forma pacientes com esquizofrenia diferenciam discurso gerado pelo próprio *vs.* discurso gerado por uma pessoa familiar ou não familiar, e qual é o papel de processos afectivos (e.g., conteúdo semântico negativo *vs.* positivo) nessa discriminação. No presente, a nossa equipa de investigação está a desenvolver estudos que procuram responder a essas questões.

NEUROIMAGIOLOGIA DO FUNCIONAMENTO SÓCIO-COGNITIVO: IMPLICAÇÕES PARA A COMPREENSÃO DAS PERTURBAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento cerebral humano é um processo contínuo, caracterizado por um conjunto complexo e dinâmico de processos geneticamente guiados em interação com o ambiente (Jernigan

et al., 2011) que determinam um aumento de especialização e diferenciação neuronais. De facto, alterações cerebrais regionais específicas têm vindo a ser amplamente descritas (Barnea-Goraly et al., 2005; Giedd et al., 1999; Lenroot & Giedd, 2006; Paus, 2005; Paus et al., 1999; Reiss et al., 1996), reflectindo um processo contínuo de maturação e remodelação do Sistema Nervoso Central – SNC ao longo do desenvolvimento (Reiss et al., 1996).

Nas últimas décadas, tem-se observado um interesse crescente na utilização de metodologias de neuroimagem no estudo dos processos de maturação cerebral normativos e atípicos e sua relação com o desenvolvimento sócio-cognitivo. Em particular, os estudos de ressonância magnética (RM) estrutural permitiram, de forma não invasiva, a criação de imagens cerebrais volumétricas com grande detalhe anatómico. Adicionalmente, nos últimos 15 anos, assistiu-se a um avanço de novas técnicas e aquisições de imagem, utilizando sequências de pulso rápidas, que permitiram não só facilitar a localização anatómica das regiões cerebrais específicas de interesse (ROIs, do inglês Regions of Interest), mas também contribuir para uma compreensão mais alargada da fisiologia e funcionamento cerebral *in vivo*. Assim, vários métodos de mapeamento cerebral, utilizando RM, têm sido desenvolvidos e adaptados para satisfazer esta necessidade. Concretamente, a ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês funcional Magnetic Resonance Imaging) e, mais recentemente, a Imagem por Tensão de Difusão (DTI, do inglês Diffusion Tensor Imaging) contribuíram, respectivamente, para um mapeamento de áreas cerebrais específicas (fMRI) relacionadas com processos cognitivos e motores, bem como para uma compreensão detalhada de como estas áreas comunicam entre si através do estudo da integridade dos circuitos de substância branca (DTI) mediante tractografia (Johansen-Berg & Behrens, 2006).

Com efeito, um dos principais contributos destas ferramentas de neuroimagem reside na potenciação do campo das neurociências cognitivas, ao permitir o estabelecimento de paralelos entre os mecanismos de desenvolvimento cerebral pós-natal e desenvolvimento sócio-cognitivo associado (Johnson & Munakata, 2005). De facto, desde muito precocemente, as crianças são capazes de evidenciar comportamentos sociais direccionados, nomeadamente, distinguir diferentes faces e expressões emocionais, reconhecer sons de discurso, imitar, descodificar as acções humanas, detectar movimento biológico e envolver-se em tarefas de atenção partilhada (Blasi et al., 2011; Grossmann & Johnson, 2007; Hoehl & Striano, 2008; Nelson & De Haan, 1996), processos que estão intimamente relacionados com a maturação de um conjunto de redes neuronais distribuídas.

Especificamente, evidência combinada derivada de estudos lesionais, de neuroimagem e de perturbações genéticas neurodesenvolvimentais descritas como modelos naturais de dissociação sócio-cognitiva (e.g., síndrome de Williams (SW) e autismo) têm fundamentado a existência de sistemas neuronais críticos subjacentes à cognição social humana (Adolphs, 1999). Concretamente, evidência de estudos lesionais e de neuroimagem funcional têm implicado a amígdala e a sua conexão com o córtex pré-frontal ventromedial no processamento de emoções sociais e avaliação social (Anderson et al., 1999; Forbes & Grafman, 2010). Outros estudos de neuroimagem vieram não só corroborar a implicação destes circuitos cerebrais no comportamento e cognição social, mas permitiram uma compreensão mais alargada destas áreas cerebrais, incluindo-se a junção temporoparietal, ínsula, circunvolução temporal superior, bem como de outras estruturas envolvidas na regulação emocional, como o córtex do cíngulo, precuneus, áreas visuais associativas do lobo temporal, e estruturas como o hipotálamo e tálamo foram implicadas na função social (Adolphs, 2001, 2003; Amodio & Frith, 2006; Apperly et al., 2004; Gallese et al., 2004; Mitchell, 2008; Saxe & Wexler, 2005; Uddin et al., 2007; Van Overwalle, 2009).

Finalmente, dentro das perturbações genéticas do desenvolvimento mais estudadas, o SW e o autismo emergem como os modelos mais salientes, particularmente porque ambas são condições com base genética determinada, associadas a fenótipos contrastantes, aparentando ser imagens de espelho uma da outra ao nível sócio-cognitivo (Tager-Flusberg et al, 2006). Especificamente, os indivíduos com SW possuem um fenótipo hipersocial que se reflecte no seu comportamento (e.g.,

desejo intenso de envolvimento em interações sociais; interesse exacerbado por faces humanas) bem como na sua linguagem (e.g., modulação da prosódia, uso de mecanismos de envolvimento da atenção do interlocutor) (Capitão, Sampaio, Fernandez, et al., 2011; Capitão, Sampaio, Sampaio, et al., 2011; Gonçalves et al., 2010; Pinheiro et al., 2011). Em contraste, os indivíduos com autismo apresentam um perfil oposto, evidenciando um comprometimento da cognição social (e.g., ausência de interesse em informação socialmente relevante; evitamento social; défices na percepção da direcção do olhar, processamento emocional (ver Baron-Cohen & Belmonte, 2005; Riby & Hancock, 2008; Stieglitz Ham et al., 2011). Embora tais características comportamentais tenham sido amplamente descritas na literatura, incluindo por parte da nossa equipa de investigação, as evidências sobre os possíveis correlatos neuronais subjacentes a estes perfis dissociativos – particularmente no que diz respeito à cognição social – são ainda relativamente escassas. Estudos de neuroimagem no SW apontam para alterações estruturais importantes em áreas associadas à cognição social, tais como a circunvolução temporal superior (Sampaio et al., 2008) e a amígdala (Capitão et al., 2011b). Os poucos estudos de neuroimagem funcional existentes mostram igualmente alterações no padrão de activação amigdalal em resposta a estímulos ameaçadores e no processamento de faces (Haas et al., 2009; Meyer-Lindenberg et al., 2005), bem como alterações ao nível do córtex pré-frontal dorso-lateral em tarefas de inibição comportamental (Mobbs et al., 2007). Relativamente ao autismo, estudos estruturais apontam para a presença de reduzido volume amigdalal (Abell et al., 1999; Critchley et al., 2000) e de redução cortical da circunvolução temporal superior (Hadjikhani et al., 2006). Ao nível funcional, foi observada uma reduzida activação da amígdala em tarefas que implicam cognição social, como a inferência de estados mentais e o processamento de expressões emocionais faciais (Baron-Cohen et al., 1999; Critchley et al., 2000), bem como uma reduzida activação na circunvolução temporal superior em tarefas de processamento da informação social (Castelli, Frith, Happé, & Frith, 2002; Gervais et al., 2004).

Apesar de várias abordagens comportamentais e de neuroimagem terem sido empregues no estudo do funcionamento sócio-cognitivo, um maior conhecimento acerca dos mecanismos anatómicos e funcionais em contextos sociais mais ecológicos torna-se um importante objectivo a atingir. Especificamente, quando se analisam os paradigmas de cognição social utilizados pelos diversos estudos, verificamos que os contextos sociais são dificilmente mimetizados, particularmente em contexto de fMRI, uma vez que, frequentemente, o componente interactivo das situações sociais (subjacente por exemplo a processos de cooperação, altruísmo, coerção, decepção e manipulação), críticos para o desenvolvimento e aprendizagem sociais, é negligenciado. Contudo, algumas equipas de investigação têm progressivamente contribuído para colmatar esta limitação, ao proporem métodos de interacção face a face em contextos de fMRI (e.g., Redcay et al., 2010). Em simultâneo com paradigmas mais ecológicos, a utilização de técnicas de neuroimagem multimodal (RM volumétrica, fMRI, DTI e potenciais evocados) – uma abordagem adoptada pela nossa equipa de investigação – fornecerá uma visão mais eclética do mapeamento funcional dos circuitos cerebrais subjacentes ao funcionamento sócio-cognitivo no desenvolvimento típico e atípico.

NEUROMODULAÇÃO DO FUNCIONAMENTO EXECUTIVO: IMPLICAÇÕES PARA A COMPREENSÃO DAS PERTURBAÇÕES DO ESPECTRO OBSESSIVO

A Neuromodulação é um termo lato que designa um conjunto de metodologias capazes de alterar o funcionamento cerebral. Da neuromodulação constam métodos cognitivos tais como a aprendizagem, a psicoterapia, reabilitação e métodos físicos, através da aplicação de corrente eléctrica ou por recurso a substâncias psicoactivas. O desenvolvimento de métodos de estimulação por corrente directa, tais como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (ou

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)) e a Estimulação Magnética Transcranial (EMT) (ou Transcranial Magnetic Stimulation), permite-nos aprofundar o nosso conhecimento na área das neurociências clínicas. Estas duas técnicas de neuromodulação são não invasivas (ou seja, não existe necessidade de introdução de eléctrodos no interior do corpo), são usualmente muito bem toleradas (indolores) e estão associadas a poucos sintomas secundários adversos, quando utilizadas dentro dos parâmetros de segurança (Nitsche et al., 2008; Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009). Por isso torna-se possível estudar com precisão a localização anatómica associada a uma determinada função, a sua cronometria, bem como o circuito envolvido na potenciação ou inibição de uma função cognitiva ou motora (Walsh & Cowey, 2000). Não é por isso de estranhar que nos últimos anos tenham-se multiplicado os estudos onde a neuromodulação tem sido utilizada com sucesso na melhoria de sintomas (e.g., Pascual-Leone, Rubio, Pallardó, & Catalá, 1996) (reabilitação cognitiva e motora (ver Rossi & Rossini, 2004, para revisão).

Esta secção aborda a neuromodulação do córtex pré-frontal e as suas implicações quer para a sintomatologia no espectro obsessivo, quer para o funcionamento (dis)executivo.

A grande maioria dos estudos neuropsiquiátricos com neuromodulação foca-se essencialmente na alteração do estado de humor, ou na diminuição de alucinações (e.g., Abarbanel, Lemberg, Yaroslavski, Grisaru, & Belmaker, 1996). Existe um menor foco da investigação na melhoria sintomática de pacientes com perturbações do espectro obsessivo [como, por exemplo, a Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC)]. No entanto a POC será porventura uma das perturbações ditas de ansiedade com o maior número de correlatos neuropsicológicos (Carvalho, Leite, & Goncalves, 2011). É então fácil encontrar sintomas típicos da POC associados a desordens neurológicas, tais como a encefalite pandémica, a doença de Parkinson pós-encefalite, ou mesmo sintomas resultantes do uso terapêutico de levodopa (Hosier & Wald, 1989; Sacks, 1973; von Economo, 1931).

O estudo da POC assume particular relevância, uma vez que muitos pacientes revelam-se refractários às primeira e segunda linhas de tratamento (e.g., Psicofarmacologia e Terapia Cognitivo-comportamental), sendo que em alguns casos são consideradas opções neurocirúrgicas (como a Estimulação Cerebral Profunda). No entanto, devido ao carácter invasivo das mesmas, é necessário encontrar um método de tratamento intermédio, que permita afunilar ainda mais os candidatos a psicocirurgia, ao mesmo tempo que se alarga o leque de pacientes que vejam a sua qualidade de vida significativamente melhorada.

Neste sentido, diversos estudos têm procurado, de modo não invasivo, neuromodular os circuitos neuronais disfuncionais em pacientes com POC utilizando essencialmente rTMS, por recurso a diferentes desenhos experimentais, durações e mesmo áreas cerebrais (Nauczyciel & Drapier, 2012; Rodriguez-Martin, Barbanj, Perez, & Sacristan, 2003; Sachdev, Loo, Mitchell, McFarquhar, & Malhi, 2007; Slotema, Blom, Hoek, & Sommer, 2010). Sendo o córtex orbitofrontal a região por excelência, mas de difícil acesso a métodos de estimulação não invasivos, alguns dos primeiros estudos centraram-se na estimulação do cortex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), com resultados muito modestos (ou mesmo não significativos) quando comparados com a estimulação placebo (e.g., Alonso et al., 2001). No entanto, estudos recentes noutra região pré-frontal têm demonstrado que a normalização da hiperexcitabilidade cortical (aplicando bilateralmente 1 Hz de rTMS sobre a área suplementar motora – ASM) parece conduzir a uma redução sintomática nestes doentes (e.g., Mantovani, Simpson, Fallon, Rossi, & Lisanby, 2008; Mantovani et al., 2006). Estes resultados, apoiados por dados preliminares do nosso laboratório (não publicados) suportam a hipótese de existir um desequilíbrio interhemisférico funcional (Gonçalves et al., 2011), muito provavelmente devido a um processo de filtragem inadequada a nível talâmico (Rossi et al., 2005). Sendo que as técnicas não invasivas de neuromodulação parecem ser efetivas na restauração do equilíbrio, e que essa restauração é correlativa com melhorias sintomáticas em pacientes com POC.

No entanto, o papel do córtex pré-frontal em pacientes com POC parece estender-se para além da sintomatologia clínica. Frequentemente, pacientes com POC exibem défices ao nível do planeamento, tomada de decisão e dificuldades de inibição de resposta, associadas ao córtex pré-frontal; dificuldades na modulação do arousal e de emoções intensas associadas a áreas paralímbicas; problemas na filtragem automática de estímulos, motivação e mediação dos comportamentos estereotipados a gânglios da base; bem como o envolvimento do tálamo em diversos circuitos de retorno da informação a um nível cortical, nomeadamente nos loops cortico-subcortico-talamico-corticais (CSTC) (Carvalho, Leite, & Gonçalves, 2011). Estes défices neurocognitivos, bem como a sintomatologia específica parecem derivar de circuitos complexos responsáveis por défices de inibição quer a nível cognitivo (orbitofrontal), quer a nível comportamental (fronto-estriatal) (e.g., Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins, & Sahakian, 2005). Ambos os circuitos implicam estruturas que ou são puramente subcorticais, ou que mesmo fazendo parte do córtice, a sua localização é tão medial, que se tornam de difícil acesso através de métodos não invasivos. Quer a ETCC, quer a rTMS possuem como locus primordial efeitos a nível cortical (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003), podendo apresentar sérias limitações a nível de eficácia, numa patologia predominantemente cortico-subcortical, como é a POC (Pujol et al., 2004; Rauch et al., 1994; Saxena et al., 2008).

No entanto, talvez não seja esse o caso. Em termos de redução sintomática, a rTMS sobre a ASM, parece ser eficaz. Por outro lado, em termos neurocognitivos, existem indícios claros da neuromodulação de funções dependentes de redes cortico-subcorticais. Uma dessas funções, é a de mudança de cenário (set shifting), que é um componente do comportamento dirigido a um objectivo (goal directed behavior) e parte importante da flexibilidade cognitiva. Esta função neurocognitiva encontra-se comumente alterada em pacientes com POC (e.g., Lawrence et al., 2006), mas também em pacientes com Síndrome de Tourette (e.g., Watkins et al., 2005), Huntington (e.g., Lawrence, Sahakian, Rogers, Hodges, & Robbins, 1999) ou mesmo Parkinson (Owen, Roberts, Hodges and Robbins, 1993), sugerindo o claro envolvimento dos gânglios da base (Hayes, Davidson, Keele, & Rafal, 1998). Neste sentido, o nosso grupo (Leite, Carvalho, Fregni, & Gonçalves, 2011) demonstrou ser possível a utilização de ETCC enquanto ferramenta neuromodulatória em tarefas cognitivas e motoras em participantes saudáveis. Este efeito da ETCC na capacidade de set shifting parece ser dependente da polaridade (a estimulação anodal aumenta a performance enquanto que a catodal a diminui em ambas as tarefas), mas não do local (i.e. córtex dorsolateral pré-frontal ou área motora primária com efeitos similares e dependentes da polaridade) – sugerindo que a ETCC possui efeitos proximais e localizados, mas ao mesmo tempo, é capaz de elicitar efeitos distais e difusos ao longo de todo o circuito neuronal, influenciando dessa forma o desempenho nas tarefas.

Existem diversas implicações para estudos futuros a retirar. Em primeiro lugar, apesar de existir um consenso acerca do papel dos circuitos fronto-subcorticais na patogénese da POC, existem também evidências crescentes acerca do envolvimento de regiões cerebrais posteriores (Menzies et al., 2008), sugerindo a possibilidade de mecanismos funcionais compensatórios a nível cerebral (Deckersbach et al., 2002). Seguindo este modelo, Gonçalves e colaboradores (2010) propuseram uma hipótese, em que as ativações fronto-subcorticais comumente encontradas em pacientes com POC seriam correlativas com desactivações em áreas parieto-occipitais associadas ao processamento visuo-perceptivo. Esta hipótese claramente sugere a possibilidade da existência de alterações significativas ao nível sensorial/perceptivo, bem como a sua potencial contribuição para o desenvolvimento e manutenção da POC.

Em segundo lugar, apesar da melhoria sintomática da rTMS em pacientes com POC, é ainda necessário estabelecer o mecanismo funcional da estimulação bilateral, testando a hipótese do desequilíbrio hemisférico, procurando estabelecer a relação de causalidade entre a melhoria sintomática e alterações funcionais a nível cerebral que derivam da melhoria dos sintomas, bem como dos ganhos terapêuticos.

Em terceiro lugar, é preciso estabelecer protocolos de neuroreabilitação cognitiva em pacientes com POC, testando os efeitos cumulativos de várias sessões de neuromodulação não invasiva. Por último, estabelecer o modo como a neuromodulação altera o CSTC, de que forma isso pode ser potenciado e qual a região cortical capaz de maximizar os efeitos da neuroreabilitação pretendida.

PSICOFISIOLOGIA E EMPATIA: IMPLICAÇÕES PARA A COMPREENSÃO DA PSICOTERAPIA

Na vasta literatura relacionada com a empatia e os seus correlatos neurofisiológicos, parece não existir um consenso ao nível da definição e dos componentes usados para descrever o conceito. Contudo, de forma a responder a esta diversidade conceptual, a estratégia mais coerente para caracterizar os processos empáticos parece ser a de os compreender ao longo de um contínuo (Decety, 2011), que inclui desde processos afectivos mais básicos (i.e., contágio emocional e a capacidade de partilhar estados afetivos evocados pelo outro), até às componentes cognitivas mais complexas (i.e., a capacidade de identificação e compreensão do estado mental do outro). Ainda mais desafiante parece ser a compreensão da forma como a ressonância estabelecida entre duas pessoas se traduz numa resposta empática que envolve comportamentos como ajuda e altruísmo.

Recentemente as neurociências têm contribuído para a clarificação da controvérsia em torno dos processos empáticos ao permitirem explorar os seus correlatos neurobiológicos, quer ao nível do sistema nervoso periférico, quer ao nível do sistema nervoso central. Por outro lado a psicofisiologia, enquanto disciplina sustentada na inter-relação entre os aspectos fisiológicos e psicológicos do comportamento, tem trazido maior objectividade a este campo, onde tradicionalmente a empatia era avaliada através de sistemas de auto-relato ou de observação.

Apesar de a empatia ser um fenómeno subjacente a um contexto interpessoal específico (Levenson & Ruef, 1992), a forma como ela se manifesta no próprio individuo reflecte-se no seu padrão de responsividade fisiológica. Este é caracterizado pela resposta dos diferentes sistemas biológicos envolvidos, entre os quais a atividade cardíaca, a atividade elétrica da pele, e o padrão da frequência respiratória. Talvez a maior dificuldade associada à utilização de metodologias psicofisiológicas seja a de compreender como os dois subsistemas de controlo do sistema nervoso periférico, as divisões simpática e parassimpática, se manifestam nas diferentes modalidades de registo. É através de uma melhor compreensão da interação entre o simpático e o parassimpático que poderemos clarificar as relações entre as variáveis cognitivas e/ou emocionais e as funções fisiológicas. A atividade eletrodérmica corresponde a um grupo de medidas sensíveis às mudanças elétricas da pele, registadas através de eléctrodos superficiais. Ela é um dos indicadores mais robustos de arousal fisiológico pois tem como mecanismo biológico subjacente a ativação das glândulas sudoríparas através da divisão simpática do sistema nervoso autónomo. No que se refere ao significado psicofisiológico da atividade cardíaca, algumas questões permanecem em aberto. Estudos recentes sobre a relação entre o padrão de variação da atividade cardíaca, e os aspectos emocionais e cognitivos da empatia, verificaram que este sistema parece sensível a diferentes componentes empáticos, e não apenas à reatividade fisiológica. Essa maior sensibilidade tem sido associada ao substrato anátomo-fisiológico do sistema cardíaco, caracterizado pela dupla inervação via simpático e parassimpático, envolvendo diferentes áreas cerebrais (Oliveira-Silva & Gonçalves, 2011). No estudo acima mencionado realizado por membros da nossa equipa participantes saudáveis foram submetidos a um paradigma de resposta empática, em que realizamos o registo simultâneo dos índices eletrodérmicos e cardíacos. Verificamos que as respostas mais empáticas estavam associadas ao aumento na frequência cardíaca, sugerindo que a actividade cardíaca é potencialmente um dos melhores marcadores biológicos da resposta empática (Oliveira-Silva & Gonçalves, 2011).

No mesmo sentido, tem sido demonstrado que o registo da frequência respiratória em simultâneo com o da atividade cardíaca, pode permitir a diferenciação entre a influência das duas divisões autonómicas, contribuindo para uma análise mais clara de diferentes processos psicológicos envolvidos num determinado contexto (Berntson, Cacioppo, & Quigley, 1993). Essa interpretação é baseada, em parte, no facto de as alterações na frequência cardíaca serem moduladas pelo padrão respiratório, que por sua vez possui uma alça de controlo voluntário frequentemente aproveitada pela prática clínica (i.e., técnicas de relaxamento).

Ao nível do sistema nervoso central sabe-se que a empatia se encontra ligada a áreas cerebrais implicadas na cognição social tais como o córtex pré-frontal ventromedial, temporal médio e o *precuneus* (Moll et al., 2002), bem como a áreas implicadas no processamento afectivo tais como a amígdala, a ínsula e o córtex cingulado anterior (Lamm, Batson, & Decety, 2007).

A empatia desempenha um papel central em todas as etapas do ciclo de vida, nomeadamente na capacidade dos indivíduos estabelecerem relações interpessoais adaptativas. Deste modo são claras as implicações clínicas da empatia para as relações de ajuda tais como a psicoterapia e a relação médico-doente. Num estudo clássico de 1955, DiMascio, Boyd, and Greenblatt concluíram que os ritmos cardíacos dos psicoterapeutas e dos seus pacientes se moviam em direcções opostas quando o cliente expressava insatisfação face ao terapeuta. Mais recentemente, Marci, Ham, Moran e Orr (2007) verificaram que a sincronia ao nível da condutância da pele estava associada à percepção por parte do paciente de respostas empáticas do terapeuta. A noção de que a empatia se reflecte em sincronia fisiológica entre os elementos de uma dada interacção é sugerida por Decety e Jackson (2004) que afirmam que quando respondemos de forma empática o nosso perfil de resposta autonómica tende como que a espelhar o da outra pessoa. No entanto a empatia não se limita a esta “simulação” daquilo que o outro está a sentir: para que ocorra uma resposta empática após a fase de contágio emocional, processos de regulação de ordem superior, nomeadamente de natureza cognitiva entram em jogo. São estes processos ao nível do sistema nervoso central que fazem com que indivíduos mais empáticos sejam capazes de modular os seus níveis de activação simpática e, dessa forma, modular também os níveis de activação do outro, numa espécie de dança autonómica. No contexto da psicoterapia por exemplo, tal permite aos terapeutas mais eficazes a manutenção da distância afectiva necessária para introduzir novidade na forma como o paciente experiencia o seu problema. As implicações das bases psicofisiológicas da empatia são igualmente evidentes na terapia de casal ou qualquer outro tipo de problemas relacionais trazidos para o espaço da consulta. Numa sequência de estudos realizados por Levenson e Ruef (1992) para explorar as capacidades empáticas em casais, verificou-se que os casais que apresentaram maior congruência nas suas respostas fisiológicas, foram também os que mostraram maior precisão na avaliação dos sentimentos negativos um do outro.

Carl Rogers identificou a capacidade empática do terapeuta como uma das condições necessárias e suficientes para facilitar a mudança terapêutica. Acreditamos que a investigação sobre os correlatos psicofisiológicos da empatia, apesar de estar ainda num processo relativamente incipiente tem importantes implicações para a melhoria da performance dos psicoterapeutas. Uma maior compreensão dos marcadores biológicos da resposta empática contribuirá para respostas terapêuticas mais eficazes nos casos de perturbações psicopatológicas caracterizados por défices empáticos, tais como as perturbações do espectro autista e algumas perturbações de personalidade. Podemos ainda colocar a hipótese de que futuro estratégias de biofeedback centradas nos marcadores centrais e periféricos da empatia possam ser incluídas nos programas de treino dos psicoterapeutas.

A estratégia mais utilizada no estudo de constructos psicológicos multidimensionais, como a empatia, tem sido a de estudar as suas dimensões isoladamente. Tal permite a utilização de estímulos simples e paradigmas experimentais controlados, que forneçam resultados facilmente interpretáveis (Walter, 2012). Contudo, apesar de esta estratégia ter sido necessária para fundar as bases do conhecimento sobre a empatia, evitando a sobreposição dos diferentes componentes, os

seus resultados não revelam a natureza complexa das interações entre os mesmos. O desafio que agora se coloca às neurociências sociais é o de integrar os resultados empíricos relacionados com as diferentes dimensões empáticas, e investir em paradigmas experimentais mais complexos que se aproximem das experiências reais. Este desafio prende-se assim com o desenvolvimento de quatro aspectos principais: (1) construção de estímulos com maior validade ecológica (e.g., vídeos, interações sociais reais, o envolvimento de pessoas próximas, etc.); (2) construção de paradigmas onde as diferentes componentes empáticas estejam presentes; (3) desenvolvimento de metodologias quantitativas capazes de identificar mais directamente a intensidade do estímulo; e finalmente, (4) inclusão de variáveis moduladoras dos processos empáticos, tais como a capacidade de regulação emocional e a própria natureza do estímulo empático, como por exemplo, o papel da prosódia e da capacidade de processamento facial.

A NEUROBIOQUÍMICA DO STRESS: IMPLICAÇÕES PARA A COMPREENSÃO DAS PERTURBAÇÕES DE ANSIEDADE

O estudo da neurobioquímica do stress teve como grande impulso os estudos pioneiros de Hans Selye nos anos 30 do século XX que introduziu pela primeira vez o conceito de Síndrome de Adaptação Genérico, como uma resposta do organismo a estímulos nocivos não-específicos (Selye, 1936). Posteriormente, a descoberta dos receptores dos Mineralocorticóides (MR) e dos Glucocorticóides (GR) (receptores para a hormona do stress – cortisol) em áreas específicas do cérebro (Gerlach & McEwen, 1972; McEwen, Weiss, & Schwartz, 1968) viria a revelar-se outro avanço importante para a compreensão do impacto do stress no sistema nervoso central. No entanto, e apesar da grande expansão da investigação nesta área, o papel do stress como factor etiológico da psicopatologia, e em particular de perturbações de ansiedade, é ainda um tópico de intensa investigação.

A resposta ao stress caracteriza-se pela activação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), também conhecido como o eixo límbico-hipotálamo-pituitária-adrenal (LHPA) devido à influência crítica do sistema límbico na sua actividade. Simplicisticamente, estímulos de natureza fisiológica e/ou psicológica são capazes de elicitar neurónios parvocelulares da região medial do núcleo paraventricular (mpPVN) do hipotálamo, levando à produção do fator libertador de corticotropina (CRF) e arginina-vasopressina (AVP). Embora o CRF seja a principal hormona secretada, ambos actuam em sinergia para estimular a libertação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) na hipófise anterior. Ao entrar na circulação sistémica, a ACTH liga-se aos seus receptores localizados no córtex das glândulas supra-renais, levando à síntese e libertação de corticosteróides (corticosterona nos roedores e cortisol nos humanos), que por mecanismos de feedback negativo adequam a sua própria produção às necessidades do agente stressor (Plotsky, Otto, & Sapolsky, 1986). Esta resposta, que promove a adaptação a situações de stress é decisiva para a sobrevivência, ao facilitar a mobilização de substratos energéticos e mediadores químicos (tais como catecolaminas), que levam à resposta de “luta ou fuga”. A regulação deste sistema é crucial, uma vez que a falha na sua activação vulnerabiliza o organismo para perda de homeostasia, enquanto que respostas excessivas e/ou prolongadas aumentam a susceptibilidade à doença em geral, e à psicopatologia em particular (Bessa et al., 2009; Dias-Ferreira et al., 2009; Ehlert, Gaab, & Heinrichs, 2001).

É importante ressaltar que vários factores intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (estocásticos) determinam a capacidade de responder adequadamente a situações de stress, podendo esta resposta ser programada precocemente na vida. Vários laboratórios têm focado a sua investigação nos mecanismos envolvido no controlo/programação da resposta ao stress (sendo já amplamente

consensual que o eixo HPA é altamente susceptível à programação durante o período fetal e neonatal, com consequências para a vida adulta – (ver Mesquita et al., 2009; Oliveira et al., 2006).

Muitas destas evidências vêm de estudos animais em que a manipulação do ambiente perinatal é, do ponto de vista ético, mais fácil quando comparado com a investigação em humanos. Estudos pioneiros de Seymour Levine demonstraram o impacto de diferentes manipulações pós-natais no funcionamento do eixo HPA (Levine, Chevalier, & Korchin, 1956). De facto, crias de roedores removidas da mãe por breves períodos de tempo (3 a 15 minutos), nas primeiras semanas de vida, apresentavam diminuição da reatividade ao stress na vida adulta, (Levine, 1967; Meaney, Aitken, Viau, Sharma, & Sarrieau, 1989; Viau, Sharma, Plotsky, & Meaney, 1993). Contrariamente, separações maternas repetidas por períodos mais longos (3 a 6 horas diárias) comprometem o desenvolvimento físico e motor a curto prazo (Mesquita et al., 2007) e tornam os animais mais vulneráveis ao stress quando adultos (Liu, Caldji, Sharma, Plotsky, & Meaney, 2000; Plotsky & Meaney, 1993).

Estes protocolos de perturbação da relação mãe/cria têm sido usados como modelos que pretendem mimetizar o abandono e negligência, particularmente presentes em crianças institucionalizadas. De facto, estudos com estas crianças mostram alterações do perfil de produção diurna de cortisol, com perda do pico matinal, quando comparadas com crianças não institucionalizadas (Dozier et al., 2006; Tarullo & Gunnar, 2006). Algo que foi também demonstrado em crias de macacos *Rhesus* (Coplan et al., 2006; Sanchez et al., 2005). Recentemente, Fries e colaboradores mostraram também que crianças previamente institucionalizadas apresentavam, alguns anos mais tarde, maiores níveis de cortisol em resposta a um stressor do que crianças que sempre viveram com os seus pais (Fries, Shirtcliff, & Pollak, 2008). Paralelamente, idêntico fenótipo foi observado em animais adultos submetidos a stress físico, que haviam sofrido longas separações maternas nas primeiras semanas de vida (Uchida et al., 2010). Quer nos modelos animais, quer nos estudos em crianças, estas alterações neuroendócrinas têm sido apontadas como os principais mediadores para o desenvolvimento, a longo prazo, de condições neuropsiquiátricas (Cicchetti & Manly, 2001; Heim, Newport, Mletzko, Miller, & Nemeroff, 2008). Efectivamente, a hiperatividade do eixo HPA tem sido fortemente relacionada com estados depressivos e de ansiedade. A emergência destas condições tem sido explicada por uma reprogramação da regulação do eixo HPA, particularmente em regiões neuronais com elevada densidade de receptores dos corticosteróides, induzida por eventos adversos, durante períodos críticos do desenvolvimento (Ehlert et al., 2001). De facto, estudos realizados em modelos animais mostraram já a existência de mecanismos de programação epigenética influenciados pelo comportamento materno. Especificamente, Weaver e colaboradores (2004) mostraram que défices no comportamento maternal (em roedores) levam ao aumento do padrão de metilação dos receptores GR no hipocampo das crias, traduzindo-se na diminuição da expressão destes receptores nesta região. A diminuição da densidade dos GR tem como consequência a alteração dos mecanismos de feedback negativo do eixo HPA, associados a estados de hipercortisolemia e a um perfil de maior ansiedade. Semelhantes resultados foram descritos no hipocampo *post-mortem* de suicidas vítimas de abuso infantil, evidenciando uma regulação epigenética da expressão dos GR no hipocampo, semelhante à encontrada em roedores (McGowan et al., 2009).

Em resumo, a literatura tem mostrado, a partir de dados humanos e de modelos animais, que a exposição a elevados níveis de glucocorticóides (cortisol ou corticosterona, respectivamente) em janelas temporais específicas do desenvolvimento pós-natal aumentam o risco para a psicopatologia na idade adulta associada a alterações do funcionamento do eixo HPA. A evidência de que o stress é capaz de reprogramar um fenótipo determinado geneticamente é agora aceite como um dos possíveis mecanismos para a etiologia da ansiedade e depressão. Mais intrigante, é a evidência de que algumas dessas alterações adquiridas epigeneticamente podem ser transmitidas às novas gerações (Champagne, 2008). A compreensão destes mecanismos é hoje um dos grandes desafios dos investigadores nesta área, podendo sustentar avanços promissores para a psicoterapia.

NEUROGENÉTICA E COMPORTAMENTO ANIMAL: CONTRIBUIÇÕES PARA A COMPREENSÃO DOS SISTEMAS SENSORIAIS

Até ao presente o cérebro continua a ser a melhor ligação funcional entre genes e comportamento, e a neurogenética enquanto análise genética da estrutura e função cerebrais, e sua relação com o comportamento. A maioria da investigação em neurogenética foi conduzida utilizando mutações disponíveis, especialmente na *Drosophila* e em roedores, com o propósito de analisar funções cerebrais específicas.

Dois tipos de comportamento, utilizando modelos animais, têm sido extensivamente estudados na neurogenética: (1) ritmos circadianos, e (2) aprendizagem e memória. Assim têm sido identificados, vários genes que afectam os relógios internos por exemplo (e.g., os genes *Period* (per 1, 2, e 3), *Timeless* (tim), *Clock* (clock)). A investigação neurogenética em mamíferos revelou que estes genes afectam o “pacemaker” do cérebro: o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (Moore, 1999, 2007). Foram identificadas até 30 mutações na *Drosophila*, associadas a disfunções de memória e que são usadas em estudos de neurogenética da aprendizagem e memória (Berger et al., 2008; Dubnau & Tully, 1998). Algumas dessas mutações comprometem a memória imediata, ao passo que outras (e.g., dCREB2-b) afectam a memória a longo-prazo.

Com modelos animais em ratinhos, a investigação neurogenética usa mutações de genes alvo para inactivar funcionamento de genes específicos relacionados com a memória e aprendizagem. O knockout ou inactivação de genes específicos é uma importante ferramenta que se refere ao processo através do qual um gene é modificado de uma forma específica, quer seja para o inactivar completamente, ou para modificar a sua função aumentando ou diminuindo a sua expressão. Por exemplo a expressão aumentada do gene NMDA (NMDA receptor 2B) promove a aprendizagem e memória de ratinhos em diferentes tarefas (Tang et al., 1999; Jiao et al., 2008).

Outra metodologia importante em neurogenética é a psicofarmacogenética, que estuda respostas comportamentais com uma base genética, a diferentes fármacos/drogas. Um exemplo seria o uso de modelos knockout para genes que alteram a preferência para o álcool (Crabbe et al., 1996) e os efeitos da nicotina na dor (Marubio et al., 1999). Outros comportamentos estudados através da utilização de modelos animais knockout incluem a manipulação de genes associados ao comportamento agressivo, à emoção e ao comportamento reprodutor (Flint, 2000; Nelson et al., 1995; Ogawa et al., 1996).

Uma outra ferramenta importante na investigação neurogenética é a capacidade de analisar a expressão de milhares de genes em simultâneo. Análises de *microarrays* ou “chips” de ADN são usados para avaliar o grau em que um determinado gene é expresso. Esta metodologia permite assim a medição do nível de expressão de fragmentos de ADN ou genes de amostras de tecidos, em condições experimentais específicas. Um estudo com ratos envelhecidos (Lee et al., 1999) comparou a expressão de mais de 6000 genes em ratos controlo e ratos que foram expostos a restrição calórica. A maioria dos genes cuja expressão estava aumentada foram classificados como genes de resposta ao stress, e os que apresentaram uma expressão diminuída como genes metabólicos.

A investigação transgénica é também considerada actualmente uma das metodologias mais promissoras em neurogenética. Com DNA inserido a partir de uma espécie diferente, com o propósito de exhibir uma nova propriedade e transmitir essa nova propriedade para a sua descendência, os organismos transgénicos estão a ser amplamente usados na tentativa de aperfeiçoar as metodologias e ferramentas neurogenéticas actualmente disponíveis

Na nossa investigação realizada na Universidade da Califórnia Irvine e na Universidade do Minho, com a ajuda da tecnologia actual, nós criamos moscas transgénicas que transportam o gene humano superóxido dismutase (SOD1), com o propósito de estudar e medir os seus comportamentos sensorio-motores. Usando a *Drosophila* como um sistema modelo, os nossos resultados desafiam os pontos de vista actuais da teoria dos radicais livres (dano oxidativo) sobre o envelhecimento. A teoria actual

sugere que o ciclo de vida de um único tipo de célula, o neurónio motor, estabelece os limites do ciclo de vida de um organismo (i.e., morte por envelhecimento). Evidência a favor desta teoria é a de que sobreexpressão selectiva do gene humano SOD1 nos neurónios motores da *Drosophila* estende o ciclo de vida, enquanto que a expressão global do SOD1 não tem efeito na longevidade. O nosso trabalho mostra que a sobreexpressão do SOD1 nos neurónios motores afecta de forma positiva comportamentos complexos durante os primeiros estádios de vida, quando o dano oxidativo cumulativo não teve ainda tempo para causar disfunção sistémica. A expressão do SOD1 confere assim uma vantagem adaptativa durante os primeiros períodos de reprodução, para além da extensão da longevidade dos neurónios motores, iniciando possivelmente uma cascata de alterações nos processos de transdução de sinal através do sistema neuroendócrino que regulam os padrões de expressão genética noutros tipos de células que não os neurónios motores.

Os nossos resultados têm importantes implicações para a saúde humana. De facto, a mutação do SOD1 humano desencadeia uma perturbação neurodegenerativa dos neurónios motores que é fatal – a esclerose amiotrófica lateral familiar (ELAF ou doença de Lou Gehrig's). Ao mostrar que a sobreexpressão do SOD1 melhora a coordenação sensorio-motora em organismos jovens, os nossos resultados sugerem possíveis estratégias terapêuticas para a ELAF em humanos.

Desafios futuros para a nossa investigação incluem: (1) determinar de que forma os resultados actuais de uma melhoria da função sensorio-motora na *Drosophila* podem ser estendidos aos estudos clínicos e translacionais em ELAF com humanos; (2) investigar se a *Drosophila* geneticamente afectada com disfunção motora (através do uso de mutantes sem o gene *Sod*) podem ser recuperadas com SOD1 através de um agente externo, quer seja usando transgenes ou produtos farmacêuticos (e.g., drogas alimentares), e (3) se intervenção antioxidante usando o SOD1 pode interagir construtivamente com factores ambientais. Ou seja, se a exposição precoce a stress oxidativo durante períodos desenvolvimentais pode levar à resistência à disfunção neuromotora no adulto.

Desafios futuros para a investigação neurogenética incluem mais considerações acerca de variação genética que ocorre naturalmente (entre e dentro das espécies), ao invés das mutações artificialmente criadas; análise de como os genes funcionam a todos os níveis, ou seja, neurónios – sistema nervoso – comportamento (genómica comportamental). Um desafio adicional para a investigação nesta área é a integração de metodologias comportamentais e moleculares de modo a aperfeiçoar as tecnologias existentes utilizadas nesta área. Um outro desafio ainda será o de compreender a ligação entre os mecanismos genéticos e neuronais que estão subjacentes à cognição humana normal. Colmatar esta lacuna será um dos principais objectivos da neurogenética, pelo menos para as próximas décadas.

CONCLUSÃO

Imaginemos por um momento um cenário de ficção em que um cientista resolve introduzir um gene de uma proteína foto-sensível em células do cérebro de um animal. Seguidamente o mesmo cientistas procura verificar o que acontece com a estimulação por laser destas células. Surpreendentemente, o cientista conseguia controlar os circuitos neuronais do animal e, deste modo, manipular o seu comportamento a sua bel prazer. Este que parece ser um cenário de ficção com implicações inimagináveis para a compreensão e manipulação do comportamento e funcionamento mental, é já uma realidade em muitos laboratórios de neurociências graças à genialidade do psiquiatra e neurocientista de Stanford, Karl Deisseroth. A optogenética desenvolvida por Deisseroth ilustra de modo paradigmático os caminhos que se abrem a uma psicologia que se procura situar no horizonte programático e metodológico das neurociências cognitivas (ver Deisseroth, 2012).

Talvez seja ainda cedo para o afirmar com segurança, mas quem sabe se não será neste terreno de transdisciplinar das neurociências cognitivas que a psicologia consiga finalmente afirmar o seu projecto como *hub-science* (Cacioppo, 2007) dando por terminadas as inglórias de Sísifo, permitindo a este astuto mortal o acesso ao Monte Olímpico e ao fogo de Zeus.

AGRADECIMENTO

Este trabalho foi financiado, na sua componente FEDER pela Comissão Diretiva do COMPETE, e na sua componente nacional pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, através dos seguintes projectos – PTDC/PSI-PCL/115316/2009, PTDC/PSI-PCL/116626/2010, PTDC/PSI-PCL/116897/2010, PTDC/PSI-PCO/116612/2010, PTDC/MHN-PCN/3606/2012; e pela Fundação BIAL - BIAL87/2012.

REFERÊNCIAS

- Abarbanel, J. M., Lemberg, T., Yaroslavski, U., Grisaru, N., & Belmaker, R. H. (1996). Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *40*, 148.
- Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R., Friston, K., et al. (1999). The neuroanatomy of autism: A voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*, *10*, 1647-1651.
- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*, 469-479.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*, 231-239.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews in Neuroscience*, *4*, 165-178.
- Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchón, J. M., Capdevila, A., & Vallejo, J. (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1143-1145.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews in Neuroscience*, *7*, 268-277.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neurosciences*, *2*, 1032-1037.
- Apperly, I. A., Samson, D., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: Neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*, 1773-1784.
- Barnea-Goraly N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammmer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, *15*, 1848-1854.
- Baron-Cohen, S., & Belmonte, M.K. (2005). Autism: A window onto the development of the social and the analytic brain. *Annual Review of Neuroscience*, *28*, 109-126.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., et al. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 1891-1898.

- Berger, K. H. Kong, E. C., Dubnau, J., Tully, T., Moore, M. S., & Heberlein, U. (2008). Ethanol sensitivity and tolerance in long-term memory mutants of *Drosophila melanogaster*. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, *32*, 895-908.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, *30*, 183-196.
- Bessa, J. M., Mesquita, A. R., Oliveira, M., Pêgo, J. M., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., Almeida, O. F. X., et al. (2009). A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *3*(January), Article 1.
- Blasi, A., Mercure, E., Lloyd-Fox, S., Thomson, A., Brammer, M., et al. (2011). Early specialization for voice and emotion processing in the infant brain. *Current Biology*, *21*, 1220-1224.
- Cacioppo, J. T. (2007). Psychology is a Hub Science. *APS Observer*, *20*.
- Capitão, L., Sampaio, A., Fernandez, M., Sousa, N., Pinheiro A., & Gonçalves, O. F. (2011). Williams syndrome hypersociability: A neuropsychological study of the amygdala and prefrontal cortex hypotheses. *Research in Developmental Disabilities*, *32*, 1169-1179.
- Capitão, L., Sampaio, A., Sampaio, C., Vasconcelos, C., Fernandez, M., Shenton, M. E., & Gonçalves, O. F. (2011). MRI amygdala volume in Williams Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *32*, 2767-2772.
- Carvalho, S., Leite, J., & Goncalves, O. F. (2011). Uso da neuromodulação no transtorno obsessivo compulsivo. In F. Fregni, P. S. Boggio, & A. Brunoni (Eds.), *Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva na neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia* (pp. 282-302). São Paulo: Sarvier.
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, *125*, 1839-1849.
- Chamberlain, S., Blackwell, A., Fineberg, N., Robbins, T., & Sahakian, B. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: The importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*, 399-420.
- Champagne, F. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*, 386-397.
- Cicchetti, D., & Manly, J. T. (2001). Operationalizing child maltreatment: Developmental processes and outcomes. *Developmental Psychopathology*, *13*, 755-757.
- Cohen, W. M., Harter, D. H., & Kandell, E. (2000). The emergence of modern neuroscience: Some implications for neurology and psychiatry. *Annual Review of Neurosciences*, *23*, 343-391.
- Coplan, J. D., Smith, E. L., Altemus, M., Mathew, S. J., Perera, T., Kral, J. G., Gorman, J. M., et al. (2006). Maternal-infant response to variable foraging demand in nonhuman primates: effects of timing of stressor on cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and circulating glucocorticoid concentrations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*, 525-533.
- Crabbe, J. C., Phillips, T.J., Feller, D. J., Hen, R., Wenger, C. D., Lessoy, C. N., & Schafer, G. L. (1996). Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT1B serotonin receptors. *Nature Genetics*, *14*, 98-101.
- Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C. R., Van Amelsvoort, T., et al. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour. *Brain*, *123*, 2203-2212.
- Decety J., & Jackson (2004) The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, *3*, 71-100.
- Decety, J. (2011) The neuroevolution of empathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1231*, 35-45.

- Deckersbach, T., Savage, C. R., Curran, T., Bohne, A., Wilhelm, S., Baer, L., & Rauch, S. L. (2002). A study of parallel implicit and explicit information processing in patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry, 159*, 1780-1782.
- Deisseroth, K. (2012). Optogenetics and psychiatry: Applications, challenges, and opportunities. *Biological Psychiatry, 71*, 1030-1032.
- Di Mascio, A., Boyd, R. W., Greenblatt, M., & Solomon, H. C. (1955). The psychiatric interview: A sociophysiological study. *Diseases of the Nervous System, 16*, 4-9.
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J. C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A. R., Cerqueira, J. J., Costa, R. M., et al. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science, 325*, 621-625.
- Dozier, M., Manni, M., Gordon, M. K., Peloso, E., Gunnar, M. R., Stovall-McClough, K. C., Eldreth, D., et al. (2006). Foster children's diurnal production of cortisol: an exploratory study. *Child Maltreatment, 11*, 189-197.
- Dubnau, J., & Tully, T. (1998). Gene discovery in *Drosophila*: New insights for learning and memory. *Annual Review of Neuroscience, 21*, 407-444.
- Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: The role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology, 57*, 141-152.
- Fechner, G. (1966). *Elements of psychophysics*. NY: Holt, Rinehart and Winston (publicado originalmente em 1860).
- Flint, J. (2000). Genetic influences on emotionality. In D. W. Pfaff, W. H. Berretini, T. H. Joh, & S. C. Mason (Eds.), *Genetic influences on neural and behavioral function* (pp. 431-467). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Forbes, C. E., & Grafman, J. (2010). The role of the human prefrontal cortex in social cognition and moral judgment. *Annual Review of Neuroscience, 33*, 299-324.
- Fries, A. B., Shirtcliff, E. A., & Pollak, S. D. (2008). Neuroendocrine dysregulation following early social deprivation in children. *Developmental Psychobiology, 50*, 588-599.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences, 8*, 396-403.
- Garnsey, S. A. (1993). Event-related brain potentials in the study of language: An introduction. *Language and Cognitive Processes, 8*, 337-356.
- Gerlach, J. L., & McEwen, B. S. (1972). Rat brain binds adrenal steroid hormone: Radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science, 175*, 1133-1136.
- Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., Coez, A., et al. (2004). Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature Neuroscience, 7*, 801-802.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., et al. (1999). Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience, 2*, 861-863.
- Gonçalves, O. F., Marques, T. R., Lori, N. F., Sampaio, A., & Branco, M. C. (2010). Obsessive-compulsive disorder as a visual processing impairment. *Medical Hypotheses, 74*, 107-109.
- Gonçalves, O. F., Carvalho, S., Leite, J., Pocinho, F., Relvas, J., & Fregni, F. (2011). Obsessive compulsive disorder as a functional interhemispheric imbalance at the thalamic level. *Medical Hypotheses, 77*, 445-447.
- Gonçalves, O. F., Pinheiro, A. P., Sampaio, A., Sousa, N., Fernández, M., & Henriques, M. (2010). The narrative profile in Williams Syndrome: There is more to storytelling than just telling a story. *The British Journal of Development Disabilities, 56*, 89-109.
- Grossmann, T., & Johnson, M. H. (2007). The development of the social brain in human infancy. *The European Journal of Neuroscience, 25*, 909-919.

- Haas, B. W., Mills, D., Yam, A., Hoefft, F., Bellugi, U., & Reiss, A. (2009). Genetic influences on sociability: Heightened amygdala reactivity and event-related responses to positive social stimuli in Williams syndrome. *The Journal of Neuroscience*, *29*, 1132-1139.
- Hadjikhani, N., Joseph, R.M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, *16*, 1276-1282.
- Hayes, A. E., Davidson, M. C., Keele, S. W., & Rafal, R. D. (1998). Toward a functional analysis of the basal ganglia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*, 178-198.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior*. NY: Wiley.
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *33*, 693-710.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 393-402.
- Hoehl, S., & Striano, T. (2008). Neural processing of eye gaze and threat-related emotional facial expressions in infancy. *Child Development*, *79*, 1752-1760.
- Hosier, D. M., & Wald, E. R. (1989). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *American Journal of Psychiatry*, *146*, 246-249.
- Jernigan, T. L., Baaré, W. F. C., Stiles, J., & Madsen, K. S. (2011). Postnatal brain development: Structural imaging of dynamic neurodevelopmental processes In O. Braddick, J. Atkinson, & G. Innocenti (Eds.), *Progress in brain research* (pp. 77-92). Burlington: Academic Press.
- Jiao, J. W., Nakajima, A., Janssen, W. G., Bindokas, V. P., Xiong, X., et al. (2008). Expression of NR2B in cerebellar granule cells specifically facilitates effect of motor training on motor learning. *PLoS One*, *3*, Article e1684.
- Johansen-Berg, H., & Behrens, T. E. (2006). Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Current Opinion in Neurology*, *19*, 379-385.
- Johnson, M. H., & Munakata, Y. (2005). Processes of change in brain and cognitive development. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*, 152-158.
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology*, *2*, 145-156.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual Review of Psychology*, *62*, 621-647.
- Lamm, C., Batson, C. D., & Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: Effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 42-58.
- Lawrence, A., Sahakian, B., Rogers, R., Hodges, J., & Robbins, T. (1999). Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: Mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia*, *37*, 1359-1374.
- Lawrence, N. S., Wooderson, S., Mataix-Cols, D., David, R., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2006). Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, *20*, 409.
- Lee, C. K., Klopp, R. G., Weindruch, R., & Prolla, T. A. (1999). Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*, *285*, 1390-1393.
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., & Gonçalves, O. F. (2011). Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. *PloS one*, *6*, e24140.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*, 718-729.

- Levenson, R. W., & Ruef, A. M. (1992). Empathy: A physiological substrate. *Journal of Personality and Social Psychology, 63*, 234-246.
- Levine, S. (1967). Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science, 156*, 258-260.
- Levine, S., Chevalier, J. A., & Korchin, S. J. (1956). The effects of early shock and handling on later avoidance learning. *Journal of Personality, 24*, 475-493.
- Liu, D., Caldji, C., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (2000). Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Journal of Neuroendocrinology, 12*, 5-12.
- Mantovani, A., Simpson, H., Fallon, B., Rossi, S., & Lisanby, S. (2008). Randomized sham controlled trial of low frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to the Supplementary Motor Area (SMA) for treatment resistant Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *BRAIN STIMULATION: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 1*, 285.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and Tourette's Syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 9*, 95-100.
- Marci, C. D., Ham, J., Moran, E., & Orr, S. P. (2007). Physiologic correlates of perceived therapist empathy and social-emotional process during psychotherapy. *Journal of Nervous and Mental Disease, 195*, 103-111.
- Marubio, L. M., Arroyo-Jimenez, M. M., Cordero-Erausquin, M., Léna, C., Le Novère, N., et al. (1999). Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature, 398*, 805-810.
- McEwen, B. S., Weiss, J. M., & Schwartz, L. S. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature, 220*, 911-912.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., Turecki, G., et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neurosciences, 12*, 342-348.
- Meaney, M. J., Aitken, D. H., Viau, V., Sharma, S., & Sarrieau, A. (1989). Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat. *Neuroendocrinology, 50*, 597-604.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32*, 525-549.
- Mesquita, A. R., Pêgo, J. M., Summavielle, T., Maciel, P., Almeida, O. F. X., & Sousa, N. (2007). Neurodevelopment milestone abnormalities in rats exposed to stress in early life. *Neuroscience, 147*, 1022-1033.
- Mesquita, A. R., Wegerich, Y., Patchev, A. V., Oliveira, M., Leão, P., Sousa, N., & Almeida, O. F. X. (2009). Glucocorticoids and neuro- and behavioural development. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 14*, 130-135.
- Meyer-Lindenberg A., Hariri, A. R., Munoz, K. E., Mervis, C. B., Mattay, V. S., et al. (2005). Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nature Neuroscience, 8*, 991-993.
- Miller, G. (2003). The cognitive revolution: A historical perspective. *Trends in Cognitive Sciences, 7*, 141-144.
- Mitchell, J. P. (2008). Contributions of functional neuroimaging to the study of social cognition. *Current Directions in Psychological Science, 17*, 142-146.
- Mobbs, D., Eckert, M. A., Mills, D., Korenberg, J., Bellugi, U., et al. (2007). Frontostriatal dysfunction during response inhibition in Williams syndrome. *Biological Psychiatry, 62*, 256-261.

- Moll, J., Oliveira-Souza, R., Eslinger, P. J., Bramati, I. E., Mourao-Miranda, J., Andreiuolo, P. A., & Pessoa, L. (2002). The neural correlates of moral sensitivity: A functional magnetic resonance imaging investigation of basic and moral emotions. *Journal of Neuroscience*, *22*, 2730-2736.
- Moore, R. Y. (1999). A clock for the ages. *Science*, *284*, 2102-2103.
- Moore, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Medicine*, *8*, S27-S33.
- Nauczyciel, C., & Drapier, D. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Revue Neurologique*, *168*, 655-661.
- Nelson, C. A., & De Haan, M. (1996). Neural correlates of infants' visual responsiveness to facial expressions of emotion. *Developmental Psychobiology*, *29*, 577-595.
- Nelson, R. J., Demas, G. E., Huang, P. L., Fishman, M. C., Dawson, V. L., Dawson, T. M., & Snyder, S. H. (1995). Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature*, *378*, 383-386.
- Nestor, P. G., Kimble, M. O., O'Donnell, B. F., Smith, L., Niznikiewicz, M., Shenton, M. E., et al. (1997). Aberrant semantic activation in schizophrenia: A neurophysiological study. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 640-646.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., & Fregni, F. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*, 206-223.
- Niznikiewicz, M. (2008). Future directions for examining semantic memory in schizophrenia spectrum disorders. *Clinical EEG & Neuroscience*, *39*, 95-98.
- Niznikiewicz, M., Mittal, M. S., Nestor, P. G., & McCarley, R. W. (2010). Abnormal inhibitory processes in semantic networks in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *75*, 133-140.
- Niznikiewicz, M. A., O'Donnell, B. F., Nestor, P. G., Smith, L., Law, S., Karapelow, M., et al. (1997). ERP assessment of visual and auditory language processing in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *106*, 85-94.
- Ogawa, S., & Pfaff, D. W. (1996). Application of antisense DNA method for the study of molecular bases of brain function and behavior. *Behavior Genetics*, *26*, 270-292.
- Oliveira, M., Bessa, J. M., Mesquita, A. R., Tavares, H., Carvalho, A., Silva, R., Pêgo, J. M., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., Almeida, O. F., & Sousa, N. (2006). Induction of a hyperanxious state by antenatal dexamethasone: A case for less detrimental natural corticosteroids. *Biological Psychiatry*, *59*, 844-852.
- Oliveira-Silva, C. P., & Gonçalves, O. F. (2011). Responding empathically: A question of heart, not a question of skin. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *36*, 201-207.
- Osterhout, L., & Holcomb, P. (1995). Event-related brain potentials and language comprehension. In M. Rugg & M. Coles (Eds.), *Electrophysiological studies of human cognitive function*. Oxford: Oxford University Press.
- Owen, A. M., Roberts, A. C., Hodges, J. R., & Robbins, T. W. (1993). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*, *116*, 1159-1175.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, *348*, 233.
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*, 60-68.
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., et al. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science*, *283*, 1908-1911.
- Pfefferbaum, A., Roth, W. T., & Ford, J. M. (1995). Event-related potentials in the study of psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 559-563.

- Pinheiro, A. P., Galdo-Alvarez, S., Sampaio, A., Niznikiewicz, M., & Goncalves, O. F. (2010). Electrophysiological correlates of semantic processing in Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities, 31*, 1412-1425.
- Pinheiro, A. P., McCarley, R. W., Thompson, E., Goncalves, O. F., & Niznikiewicz, M. (2012). From semantics to feelings: how do individuals with schizophrenia rate the emotional valence of words? *Schizophrenia Research and Treatment, 2012*, 431-823.
- Pinheiro, A. P., Del Re, E., Nestor, P. G., McCarley, R. W., Goncalves, O. F., & Niznikiewicz, M. (2013). Interactions between mood and the structure of semantic memory: Event-related potentials evidence. *Social, Cognitive and Affective Neuroscience, 8*(5), 579-594.
- Pinheiro, A. P., Galdo-Alvarez, S., Rauber, A., Sampaio, A., Niznikiewicz, M., & Goncalves, O. F. (2011). Abnormal processing of emotional prosody in Williams syndrome: An event-related potentials study. *Research in Developmental Disabilities, 32*, 133-147.
- Pinheiro, A. P., Del Re, E., Mezin, J., Nestor, P. G., Rauber, A., McCarley, R. W., et al. (2013). Sensory-based and higher-order operations contribute to abnormal emotional prosody processing in schizophrenia: An electrophysiological investigation. *Psychological Medicine, 43*(3), 603-618.
- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research, 18*, 195-200.
- Plotsky, P. M., Otto, S., & Sapolsky, R. M. (1986). Inhibition of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion into the hypophysial-portal circulation by delayed glucocorticoid feedback. *Endocrinology, 119*, 1126-1130.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchón, J. M., Deus, J., & Vallejo, J. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry, 61*, 720.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C. R., Savage, C. R., & Fischman, A. J. (1994). Regional Cerebral Blood Flow Measured During Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder Using Oxygen 15-Labeled Carbon Dioxide and Positron Emission Tomography. *Archives of General Psychiatry, 51*, 62.
- Redcay, E., Dodell-Feder, D., Pearrow, M. J., Mavros, P. L., Kleiner, M., et al. (2010). Live face-to-face interaction during fMRI: A new tool for social cognitive neuroscience. *NeuroImage, 50*, 1639-1647.
- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain, 119*, 1763-1774.
- Riby, D. M., & Hancock, P. J. (2008). Viewing it differently: Social scene perception in Williams syndrome and autism. *Neuropsychologia, 46*, 2855-2860.
- Rodriguez-Martin, J., Barbanoj, J., Perez, V., & Sacristan, M. (2003). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2*, Art. No.: CD003387. doi: 10.1002/14651858.CD003387
- Rossi, S., & Rossini, P. M. (2004). TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends in Cognitive Sciences, 8*, 273-279.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology, 120*, 2008-2039.
- Rossi, S., Bartalini, S., Ulivelli, M., Mantovani, A., Di Muro, A., Goracci, A., et al. (2005). Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry, 57*, 16-20.

- Sachdev, P. S., Loo, C. K., Mitchell, P. B., McFarquhar, T. F., & Malhi, G. S. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychological Medicine*, *37*, 1645-1650.
- Sacks, O. (1973). *Awakenings*. London: Duckworth.
- Sampaio, A., Sousa, N., Fernández, M., Vasconcelos, C., Shenton, M. E., & Gonçalves O. F. (2008). MRI assessment of superior temporal gyrus in Williams syndrome. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *21*, 150.
- Sanchez, M. M., Noble, P. M., Lyon, C. K., Plotsky, P. M., Davis, M., Nemeroff, C. B., & Winslow, J. T. (2005). Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biological Psychiatry*, *57*, 373-381.
- Saxe, R., & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: The role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*, *43*, 1391-1399.
- Saxena, S., Gorbis, E., O'Neill, J., Baker, S., Mandelkern, M., Maidment, K., et al., (2008). Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, *14*, 197-205.
- Schirmer, A., & Kotz, S. A. (2006). Beyond the right hemisphere: Brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 24-30.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, *138*, 32.
- Slotema, C., Blom, J., Hoek, H., & Sommer, I. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis of the efficacy of rTMS for psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, *71*, 873-884.
- Stieglitz, Ham H., Bartolo, A., Corley, M., Rajendran, G., Szabo, A., & Swanson, S. (2011). Exploring the relationship between gestural recognition and imitation: evidence of dyspraxia in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 1-12.
- Tager-Flusberg, H., Skwerer, D. P., & Joseph, R. M. (2006). Model syndromes for investigating social cognitive and affective neuroscience: A comparison of Autism and Williams syndrome. *Social Cognitive & Affective Neurosciences*, *1*, 175-82.
- Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G.R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., Liu, G., & Tsien, J. Z. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, *401*, 63-69.
- Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and Behavior*, *50*, 632-639.
- Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Funato, H., Hobara, T., Otsuki, K., Yamagata, H., et al. (2010). Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *Journal of Neuroscience*, *30*, 15007-15018.
- Uddin, L. Q., Iacoboni, M., Lange, C., & Keenan, J. P. (2007). The self and social cognition: The role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*, 153-157.
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*, 829-858.
- Viau, V., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Increased plasma ACTH responses to stress in nonhandled compared with handled rats require basal levels of corticosterone and are associated with increased levels of ACTH secretagogues in the median eminence. *Journal of Neuroscience*, *13*, 1097-1105.
- von Economo, C. (1931). *Encephalitis lethargica* (Translated by K.O. Newman). Oxford: Oxford University Press.
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Journal of Neuroscience*, *19*, 5792-5801.

- Walter, H. (2012). Social Cognitive Neuroscience of Empathy: Concepts, Circuits, and Genes. *Emotion Review*, 4, 9-17.
- Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Robertson, M. M., Veale, D. M., Rogers, R. D., Pickard, K. M., & Robbins, T. W. (2005). Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 35, 571-582.
- Watson, J. B. (1994). Psychology as the behaviorist views it. *Psychological Review*, 101, 248-253 (publicado originalmente em 1913).
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847-854.
- Wible, C. G., Preus, A. P., & Hashimoto, R. (2009). A Cognitive Neuroscience View of Schizophrenic Symptoms: Abnormal Activation of a System for Social Perception and Communication. *Brain Imaging and Behavior*, 3(1), 85-110.

The present article illustrates how developments in the cognitive neurosciences may contribute to the understanding of basic psychological processes and, simultaneously, translating this understanding to applied psychology, particularly in the clinical domain. We will illustrate with examples of current programmatic lines being carried out in the different subsections of the *Neuropsychophysiology Lab* at the School of Psychology at the University of Minho. The methodological potentialities available in neurophysiology, neuroimaging, neuromodulation, psychophysiology, neurobiochemistry and neurogenetics will be exemplified in their applications to language (and the understanding of schizophrenia), social-cognitive functioning (and the understanding of neurodevelopmental disorders), executive functioning (and obsessive spectrum disorders), empathy (and its implications for psychotherapy), stress mechanisms (implications for the understanding of anxiety disorders) and, finally, animal.

Key-words: Neuroscience, Psychological processes, Psychopathology, Neurodevelopment, Psychotherapy.

Submissão: 26/07/2013

Aceitação: 30/10/2013