

Alterações do córtex cingulado anterior como um preditor de resposta à terapia cognitivo-comportamental

Alterations of anterior cingulate cortex as predictors of response to cognitive-behavioral therapy

Marllon R. Barbosa¹
<https://orcid.org/0000-0002-1771-0987>

João Pedro A. Moraes¹
<https://orcid.org/0000-0003-0400-0596>

Paula R. Ventura¹
<https://orcid.org/0000-0003-0607-2382>

RESUMO

Objetivo: A terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem eficácia bem-documentada na literatura científica para transtornos relacionados aos sintomas da ansiedade. No entanto, há uma parcela de pacientes que não responde ao tratamento psicoterápico. Por isso, os estudos sobre as alterações no córtex cingulado anterior (CCA) como preditoras neurais do tratamento têm contribuído para encontrar respostas sobre as diferenças nas respostas ao tratamento. O objetivo do presente estudo é descrever, por meio de revisão sistemática, os estudos encontrados até o ano de 2018 sobre o papel do CCA na predição de resposta à terapia. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases PsycInfo, Web of Science e PubMed com termos referentes ao tema “córtex cingulado anterior”, “terapia cognitivo-comportamental” e “predição de respostas”, incluindo estudos com neuroimagem estrutural e funcional. **Resultados:** As buscas apresentaram 14 artigos sobre “transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)”, “transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)” e “transtorno de ansiedade social (TAS)”. Os estudos com neuroimagem estrutural apresentaram resultados promissores. A maior espessura do CCA foi preditora de melhor resposta ao tratamento para TEPT e TOC. Os resultados de neuroimagem funcional foram promissores para maior ativação como preditora de melhor resposta para TAS. Por outro lado, os resultados para TEPT apontaram que a menor ativação pode ser preditora de melhores respostas. **Conclusão:** As alterações nos estudos de neuroimagem sugerem que o CCA tenha um papel de predição de resposta ao tratamento com TCC. Estudos posteriores com amostras maiores podem contribuir para a ampliação da eficácia nos tratamentos de tais transtornos.

Palavras-chave

Córtex cingulado anterior, CCA, terapia cognitivo-comportamental, TCC, predição de resposta.

ABSTRACT

Objective: The efficacy of cognitive-behavioral therapy (CBT) on the treatment of anxiety-related disorders has been well documented. However, a number of patients do not respond to psychotherapeutic treatment. Therefore, changes in the anterior cingulate cortex (ACC) as

1 Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido em
19/Aug/2019
Aprovado em
3/Out/2019

DOI: 10.1590/0047-2085000000252

Endereço para correspondência: Marllon Barbosa Av. Venceslau Brás, Botafogo 22290-140 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: marllon.klein@gmail.com



a neural predictor of treatment response have contributed to understanding the differences in treatment outcome. The aim of this study is to describe, through a systematic review, studies published until 2018 that investigate the role of the anterior cingulate cortex on the prediction of response to therapy. **Methods:** Searches have been conducted in the PsycInfo, Web of Science and PubMed databases for articles related to the terms “anterior cingulate cortex”, “cognitive-behavioral therapy” and “prediction of response”, including studies with structural and functional neuroimaging. **Results:** We selected 14 articles on “post-traumatic stress disorder (PTSD)”, “obsessive-compulsive disorder (OCD)” and “social anxiety disorder (SAD)”. Overall, Structural neuroimaging studies functional neuroimaging results were promising. A greater thickness on the ACC was associated with a better response to treatment for PTSD and OCD. Greater activation of the ACC was positively associated with a greater response to treatment for patients with SAD. On the other hand, for those with PTSD, lower activation may be a better predictor of improvement. **Conclusion:** The structural and functional alterations observed in neuroimage studies suggest that the ACC has a role in predicting treatment response to CBT. Future studies with larger samples may contribute to the improvement of treatment efficacy in such disorders.

Keywords

Anterior cingulate cortex, CCA, cognitive behavioral therapy, CBT, prediction.

INTRODUÇÃO

Transtornos em que a ansiedade tem papel dominante impactam a saúde mental de milhões de pessoas no mundo. De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde, em 2015 havia 264 milhões de pessoas no mundo sofrendo de transtornos de ansiedade, um número 14,9% maior do que em 2005¹. A eficácia da terapia cognitivo-comportamental (TCC) para transtornos relacionados à ansiedade é bem documentada^{2,3}, mas, ainda assim, é necessário estudar formas de identificar e aperfeiçoar as técnicas para pacientes que não respondem ao tratamento. Investir em tratamentos e estudos nesse âmbito é, portanto, mandatório.

Nos últimos anos, tem surgido, em maior número, pesquisas que buscam preditores de respostas ao tratamento e correlatos neurais da recuperação dos sintomas psiquiátricos, como instrumentos de avaliação da eficácia terapêutica⁴, e compreensão das diferenças entre padrões neurais de indivíduos que respondem mais adequadamente ao tratamento medicamentoso ou ao psicoterápico⁵. O estudo dos preditores neurais de resposta aos tratamentos existentes tem o potencial de contribuir imensamente para o aprimoramento deles, além de viabilizar a diminuição do tempo gasto com a busca do tratamento mais adequado para cada paciente.

A neurociência tem desenvolvido métodos para avaliar as funções cognitivas e ampliar o conhecimento acerca dos correlatos neurais nos transtornos mentais⁶. As principais tecnologias para correlacionar atividades cerebrais com as diferenças produzidas pela terapia são as de produção de imagem por atividade neural e volumetria. Entre elas, ressonância magnética funcional (RMf), ressonância magnética estrutural (RMe) e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. No que se refere à psicoterapia, as pesquisas na área têm investigado os mecanismos cerebrais envolvidos na resposta à terapia⁶⁻⁸.

Os exames de neuroimagem possibilitaram o avanço nas pesquisas em psicologia. Inúmeros trabalhos publicados utilizam essas técnicas para correlacionar transtornos psiquiátricos e anormalidades no funcionamento cerebral. Graças a isso, temos um amplo conhecimento sobre sistemas e redes neurais que explicam o funcionamento alterado característico dos transtornos. Com isso, há crescente busca, no campo da psicologia, de preditores de resposta à terapia. Uma das áreas que está sendo estudada como preditora é o córtex cingulado anterior (CCA), onde se encontra a região do Ba32 (Brodmann: área 32), que tem sido associada à discriminação de informações afetivas⁹ e otimismo¹⁰. Além disso, a ativação do CCA já foi observada durante apresentação de fotos de parceiros amorosos em experimento, consistindo em um dos substratos da experiência do amor¹¹ e controle cognitivo em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)¹².

O CCA é parte do córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm), responsável pelo controle inibitório da amígdala, como na aquisição e extinção do medo¹³. É por meio do sistema nervoso autônomo que esse circuito interfere nos comportamentos dos mamíferos. Assim, o processamento das emoções faz com que o organismo consiga adequar respostas necessárias de acordo com o contexto, incluindo tanto a interação com outros organismos quanto a análise do ambiente, garantindo chances de sobrevivência, como nas respostas de medo.

Há grande facilidade para encontrar estudos que tenham foco em afetos negativos. Depressão e ansiedade constituem grande parte desse leque. Contudo, há evidências de que o cingulado anterior (Ba32) esteja associado aos pensamentos positivos, quando imaginamos cenários positivos tanto no futuro quanto no passado, apresentando também diminuição da sua atividade quando imaginamos o oposto¹⁴. Além disso, são feitas outras atribuições ao CCA, como tarefas de autorreflexão, julgamentos positivos sobre si mesmo e ava-

liação sobre esperanças, sonhos, preferências e julgamentos sobre a confiabilidade de outras pessoas¹⁴. Tal região também tem sido de interesse de alguns estudos envolvendo traumas e fobias e processo de extinção de medo¹³, e em modelo animal está relacionada à redução da ansiedade durante a expectativa de recebimento de estímulo aversivo¹⁵.

Contudo, os achados em relação à predição de resposta são conflitantes. A maior ativação do CCA basal na depressão está relacionada com melhores resultados para tratamento medicamentoso, entretanto resultados mais sutis para a psicoterapia. Já no caso do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), a ativação do CCA é inversamente proporcional à resposta ao tratamento farmacológico¹⁶.

A presente revisão considera a regulação emocional como habilidade primordial para o tratamento ser eficaz no campo dos transtornos em que a ansiedade é prevalente. Por essa razão, foram incluídos transtornos que mudaram de categoria no DSM-5 (*Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5ª edição), como o TOC e o TEPT, porque a base no tratamento clínico ainda é a ansiedade. O uso de neuroimagem pode ser muito eficaz para identificar outros mecanismos que também podem diferenciar grupos respondentes dos não respondentes. O objetivo do presente estudo é revisar a literatura sobre alterações no CCA como um preditor de resposta à TCC durante o tratamento dos transtornos relativos à ansiedade.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca na base de dados ISI (Web of Science), incluindo todas as línguas e todos os anos até 31 de agosto de 2018. Os termos utilizados foram:

ISI (pesquisa avançada):

TS=(“cognitive behavi* therapy” OR “behavi* therapy” OR “CBT” OR “behavi* therapy” OR “BT” OR “cognitive therapy” OR “cognitive behavio” therapy” OR “exposure therapy” OR “exposure treatment” OR “exposure session*” OR “cognitive reest*” OR “anxiety manage*” OR “flooding” OR systematic desens*” OR neurofeedback*);

TS=(“anterior cingulate cortex” OR “BA32” OR “Brodmann area 32” OR “pregenual area*” OR “pregenual cortex” OR “dorsal anterior cingulate*” OR “rostral anterior cingulate” OR “rostral cingulate”)

Os termos foram combinados nas bases de pesquisa com o indicador booleano “AND”. As buscas continuaram por meio das referências dos artigos citados, das revisões e das metanálises apresentados. A pesquisa, a seleção e a inclusão dos artigos foram realizadas de forma independente pelos dois primeiros autores, e comparadas e reavaliadas, ao final, pela terceira autora.

Critérios de inclusão

Artigos que apresentassem resultados de neuroimagem antes e depois do tratamento com TCC, com população adulta. Foram incluídos estudos não controlados e não randomizados.

Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos com população pediátrica (menores de 18 anos); que não apresentavam tratamentos psicoterápicos com TCC; artigos teóricos; revisões sistemáticas; metanálises; estudos com modelo animal; estudos de caso; capítulos de livros; ou que não focaram em transtornos de ansiedade.

RESULTADOS

A busca apresentou 541 artigos, dentre os quais 14 foram selecionados, conforme apresenta o fluxograma (Figura 1). Dos artigos excluídos, 139 foram duplicatas, 382 foram por causa dos critérios de exclusão apresentados acima e oito após a leitura completa do artigo, sendo quatro por não focarem na predição, mas nas mudanças nos padrões de funcionamento ao longo da terapia, um porque terminou com menos de 10 participantes, um por não focar na atividade do CCA e um por não apresentar tratamento com TCC. Além dos já selecionados na busca, dois foram acrescentados por meio da leitura de artigos. O processo de seleção pode ser visualiza-

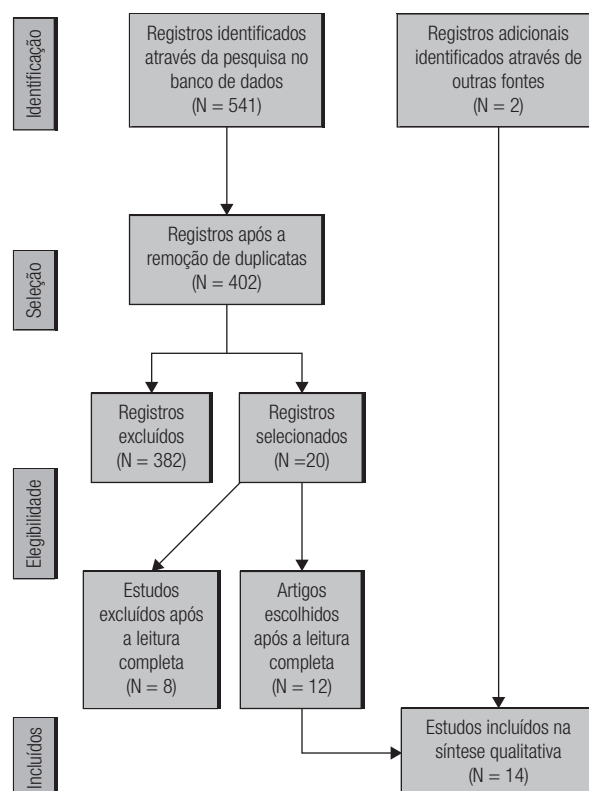


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA da revisão sistemática.

do no fluxograma (Figura 1). A descrição individual dos estudos pode ser encontrada na tabela de resultados (Tabela 1). A seguir, serão apresentados os dados sobre predição de

acordo com os três transtornos encontrados na busca: transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade social e transtorno de estresse pós-traumático.

Tabela 1. Estudos avaliando a características do córtex cingulado anterior em pacientes submetidos a terapia cognitivo-comportamental.

| Autor e ano | Técnica | Transtorno | N | Predição |
|--------------------------------|---------|-------------------------------|-----|--|
| Bryant <i>et al.</i> , 2008b | RMe | TEPT | 29 | Comparando 3 grupos divididos entre participantes com TEPT, com relatos de traumas, mas sem diagnóstico e sem relatos de traumas (13 pessoas em cada grupo), os não respondentes apresentaram volume menor do CCAr, comparados com os grupos controles. |
| Bryant <i>et al.</i> , 2008a | RMf | TEPT | 14 | Os sujeitos que responderam ao tratamento apresentaram maior atividade bilateral na região do CCAv. O grupo dos não respondentes apresentou maior atividade da região bilateral da amígdala e do CCAv. Quando comparados com controles, apresentaram maior atividade no CCAv direito e CCAr direito. O grupo respondente apresentou aumento similar ao grupo controle na região bilateral rostral e dorsal do CCA, com predominância no lado esquerdo. Contrariando à hipótese, a não resposta foi correlacionada ao aumento da atividade na região do CCAv direito. |
| Aupperle <i>et al.</i> , 2013 | RMf | TEPT | 14 | O aumento da ativação do córtex cingulado anterior, na região do Ba32, durante o período de antecipação de imagem, foi associado ao sucesso no tratamento, juntamente com a diminuição da atividade no córtex pré-frontal dorsolateral. A menor ativação durante a apresentação da imagem foi correlacionada negativamente com o resultado do tratamento. |
| Fullana <i>et al.</i> , 2013 | MRle | TOC | 160 | A espessura avaliada antes do início da terapia do CCAr esquerdo foi menor em pacientes com TOC, comparados ao grupo controle. Dividindo-se os sujeitos entre respondentes e não respondente, a espessura do CCAr esquerdo foi significativamente menor no grupo que respondeu ao tratamento. As análises apontaram que o CCAr esquerdo foi o único preditor significante de resposta à terapia. |
| Hoexter <i>et al.</i> , 2013 | MRle | TOC | 29 | O maior volume da região do CCAsg foi associado à maior redução dos sintomas avaliados por meio da pontuação no YBOCS no grupo de tratamento com TCC. |
| | MRle | TEPT | 25 | Houve correlação positiva entre a melhora nos sintomas e o tamanho do CCAsg direito nos dois momentos de mapeamento. Não houve alteração significativa na espessura nos dois escaneamentos e nem correlação entre mudança de espessura ao longo do tempo e a melhora dos sintomas. |
| Klumpff <i>et al.</i> , 2013 | RMf | Ansiedade social | 28 | O aumento da ativação na região do CCA foi preditora de sucesso com o tratamento. |
| Klumpff <i>et al.</i> , 2014 | RMf | Ansiedade social generalizada | 21 | Houve predição de resposta por meio do aumento de atividade das regiões do córtex cingulado anterior dorsal, córtex pré-frontal dorsomedial e amígdala, na tarefa em que as expressões faciais foram distratoras. |
| Hashimoto <i>et al.</i> , 2014 | MRle | TOC | 39 | Comparados com os pacientes respondentes, os sujeitos não respondentes ao tratamento apresentaram menor substância cinzenta nas regiões do córtex pré-frontal ventromedial direito, córtex orbitofrontal direito, giro pré-central direito, córtex cingulado anterior esquerdo. Os resultados apontaram que a estrutura de algumas regiões, incluindo o córtex cingulado anterior, está relacionada à resposta ao tratamento. |
| Klumpff <i>et al.</i> , 2015 | RMf | Ansiedade social | 32 | A maior atividade da região do CCAv nas tarefas de alta carga perceptiva foi preditora de resposta ao tratamento. |
| Månsson <i>et al.</i> , 2015 | RMf | Ansiedade Social | 26 | Avaliando a diferença tanto entre pacientes que respondem e os que não respondem à terapia no seguimento de um ano, houve correlação entre a atividade basal na neuroimagem e a resposta à terapia, de modo que a menor atividade da região dorsal do CCAv acoplada à amígdala pode prever melhor resposta ao tratamento. |
| Kennis <i>et al.</i> , 2017 | RMf | TEPT | 57 | O aumento da atividade do CCAv durante o processamento de imagens de afetos negativos durante a linha de base foi preditora de maior persistência dos sintomas de TEPT (escore do CAPS) tanto na avaliação de curto prazo (6-8 meses) quanto na de longo prazo (4 anos). Na reavaliação feita 4 anos após, 28 sujeitos participaram. |
| van Rooij <i>et al.</i> , 2016 | RMf | TEPT | 68 | A maior ativação nas regiões do córtex cingulado anterior, ínsula e amígdala foi preditora de persistência dos sintomas. Os pacientes que apresentaram maior ativação dessas regiões durante a visualização de imagens negativas não responderam ao tratamento focado no trauma. |
| Klumpff <i>et al.</i> , 2017 | RMf | Ansiedade Social | 38 | Houve correlação entre a atividades do CCAr e a resposta ao tratamento, durante atividades de regulação implícita e explícita. Na primeira, a maior ativação esteve associada aos melhores resultados na terapia, enquanto na segunda a menor ativação esteve associada aos melhores resultados. |

CAPS: Clinician Administered PTSD Scale; CCA: córtex cingulado anterior; CCAv: córtex cingulado anterior ventral; CCAr: córtex cingulado anterior rostral; CCAv: córtex cingulado anterior dorsal; N: número de participantes; TCC: terapia cognitivo-comportamental; YBOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; RMe: ressonância magnética estrutural; RMf: ressonância magnética funcional.

Transtorno obsessivo-compulsivo

Após a seleção de artigos, o resultado apresentou três estudos sobre TOC. Todos eles foram realizados por meio da RMe. Um deles apontou que a resposta à terapia pode ser predita pelo tamanho menor do córtex cingulado anterior rostral (CCAr)¹⁷. No entanto, a maior a espessura do córtex cingulado anterior subgenual (CCAsg) pode prever resposta ao tratamento¹⁸. A maior espessura do CCA esquerdo também foi preditora de resposta¹⁹.

Transtorno de ansiedade social (TAS)

Cinco artigos foram selecionados sobre TAS. Todos os estudos foram realizados com a técnica da RMf. O aumento da ativação na região do CCA foi preditora de sucesso com o tratamento²⁰. O aumento da atividade do CCAd também foi preditora de resposta à terapia²¹. Além disso, baixa atividade do CCAd acoplada à amígdala pode prever melhor resposta ao tratamento²². Quando foi realizada a tarefa avaliando a identificação de uma letra-alvo no meio de uma sequência de letras idênticas (nomeada como atividade de baixa carga perceptiva) ou na sequência de letras mistas (nomeada como alta carga perceptiva) sobrepostas a expressões faciais de medo, raiva ou neutras, a maior atividade da região do CCAd, juntamente com a ínsula, nas tarefas de alta carga perceptiva foi preditora de resposta ao tratamento²³. As alterações no CCAr também foram preditoras de resposta quando os participantes realizaram tarefas de regulação implícita e explícita. A primeira consistia em identificar as letras N ou X quando sobrepostas a seis letras, contendo faces distratoras ao longo do exercício. As faces continham expressões de medo, raiva ou neutralidade. Já a segunda consistia na orientação para reduzir o afeto provocado pelas imagens, por meio de estratégias cognitivas; prestar atenção, notar o que se sente naturalmente ao olhar as imagens; olhar imagens neutras. A maior ativação do CCAr nas tarefas de regulação implícita e a menor ativação nas tarefas de regulação explícita foram consideradas preditoras de melhores respostas ao tratamento²⁴.

Transtorno de estresse pós-traumático

O total de estudos selecionados sobre TEPT foi de seis artigos. Dois estudos foram compostos por RMe^{25,26}. Um estudo utilizou RMe, mas não apresentou dados de predição sobre o CCA, apenas do córtex cingulado dorsal²⁷. Os resultados encontrados apontaram para a correlação positiva entre o tamanho do CCAr²⁵, CCAsg²⁶ e melhores resultados no tratamento. No primeiro estudo, o grupo respondente ao tratamento apresentou volume semelhante no pré-tratamento ao grupo controle, composto por pessoas que não apresentavam qualquer relato de trauma. No segundo, a maior espessura da região tanto no escaneamento pré-tratamento quanto no pós-tratamento foi encontrada em pacientes que responderam ao tratamento.

Os outros quatro estudos foram realizados com RMf²⁷⁻²⁹. Ao realizar as tarefas nas quais seria analisada a atividade do CCA, os artigos mostraram que o desempenho ruim com o tratamento foi relacionado ao aumento do recrutamento da região do córtex cingulado anterior ventral (CCAv) na tarefa de escaneamento pré-tratamento²⁸. A maior ativação do córtex cingulado anterior dorsal (CCAd) pode prever a não resposta ao tratamento e a persistência dos sintomas mesmo nos dois períodos de seguimento de seis a oito meses e quatro anos²⁷, resultado confirmado após comparar a ativação dessa região quando a pessoa visualizava imagens de afetos negativos²⁹. No entanto, quando adicionada a variável de espera, ou seja, uma tela seria apresentada sinalizando se a próxima imagem seria de afeto positivo ou negativo, os resultados mostraram que quanto maior a ativação no período de antecipação da imagem, melhores seriam os resultados. Quando a ativação não aumentava durante a pista de antecipação, mas somente no período de visualização da imagem, os resultados em relação ao tratamento eram piores³⁰.

Limitações dos estudos

Muitos estudos apresentaram amostras pequenas de participantes, dificultando a generalização dos resultados. Alguns estudos tiveram participantes com tratamento farmacológico concomitante. Apesar de as medicações desses participantes terem sido estabilizadas antes de se iniciar o tratamento, não pode ser descartada essa variável na avaliação do volume cerebral. Além disso, dois artigos não tiveram avaliadores independentes. Em um deles, os avaliadores não estavam envolvidos no tratamento para monitorar informações sobre a adesão dos participantes ao tratamento e informar a linha teórica disponível – fornecendo apenas a informação de que o tratamento consistia em terapia de exposição. Ainda assim, esse estudo foi incluído por apresentar a principal técnica da TCC no tratamento do TEPT. Também foram incluídos, em alguns estudos, pacientes com comorbidades – outra variável que pode alterar o volume e a ativação das regiões avaliadas. O uso do atlas para delimitar as regiões de interesse em um dos trabalhos sobre TAS também foi limitante, por existirem métodos de maior acurácia.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática sobre predição de resposta do CCA ao tratamento realizado com TCC. Os estudos sobre preditores são fundamentais para tornar mais eficaz o tratamento psicoterápico, podendo identificar os fatores que prejudicam a evolução do paciente ao ser submetido à TCC. Foram encontrados estudos com RMe e RMf. Os estudos realizados com RMe apontaram na direção de a maior espessura do CCAsg estar relacionada à melhor resposta à terapia para TOC^{18,19}. Apenas um

resultado apontou que a maior ativação do CCAr poderia prever a não resposta ao tratamento¹⁷. A maior espessura do CCAr pode ser um preditor de resposta ao tratamento para TEPT^{25,26}. Os resultados de RMf apresentaram tendência de a maior atividade do CCAr ser preditora de resposta ao tratamento de ansiedade social^{20,21,23,24}. Em relação ao tratamento com TEPT, houve tendência de a menor ativação das regiões do CCA e CCAr prever resposta ao tratamento. Foi encontrada maior ativação do cíngulo anterior durante a apresentação de estímulos em grupos não respondentes²⁸, sendo preditora da persistência dos sintomas²⁹. Contudo, quando foi dada uma pista de que a imagem seguinte seria positiva ou negativa, os sujeitos que apresentaram maior atividade no período entre a pista e a apresentação da imagem obtiveram melhores respostas ao tratamento³⁰. Estudos posteriores podem investigar o motivo da ativação nesse período, relacionando com a hipótese de que essa região esteja envolvida na regulação emocional. Possivelmente, o cíngulo anterior esteja atuando como regulador das emoções pré-evento, tornando a resposta emocional mais adequada durante sua ocorrência³⁰. Essas respostas podem ajudar a TCC a melhorar suas técnicas de regulação emocional em pacientes cujos sintomas são persistentes.

Entender processos neurobiológicos é fundamental para avaliar o tipo de intervenção necessária em cada caso de transtorno psiquiátrico. A natureza da disfunção precisa ser compreendida para tratar cada sujeito: por exemplo, ela pode ser estrutural e/ou funcional. Outro estudo mostrou indícios de que esses dados podem ser importantes para a utilização de intervenção farmacológica. Assim, no caso da desregulação funcional, sujeitos com hiperatividade do CCA antes do tratamento tendem a ter respostas mais positivas a tratamento farmacológico. Já os que possuem hipoatividade tendem a obter respostas positivas ao tratamento com TCC³¹.

Além dos estudos selecionados, outros estudos também apontam para o seu papel de preditor de resposta à terapia para a depressão³²; no grau de remissão na depressão³³ e no TEPT³⁴; na consciência e modulação das emoções³⁵; no desempenho na terapia de exposição para TEPT³⁶; e na neurobiologia dos pensamentos positivos¹⁴. Há outras evidências, como a correlação negativa entre a diminuição dos sintomas do TEPT na escala CAPS e maior ativação do CCAr³⁶, além da correlação negativa entre a porcentagem na queda de pontuação na escala Y-BOCS (*Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*) e a atividade da região bilateral do CCA em pacientes com TOC³⁷. Outros dados apontam para a hipótese de que o CCA (BA32) tem papel importante no tratamento do TEPT em terapias de exposição³⁶, que são congruentes com as informações de que essa região tem função importante no processo de extinção de medo¹³, embora não haja explicação ainda para o seu papel no desenvolvimento e manutenção do transtorno. Em relação aos transtornos de ansiedade, o CCA possui conectividade com a amígdala e com a ínsula

em paradigmas que avaliaram sensibilidade à ansiedade em pacientes com transtorno do pânico³⁸, o que é coerente devido ao seu desempenho na regulação emocional e avaliação de estímulos emocionais.

Essa revisão abre caminho para novos estudos sobre preditores de resposta à terapia. Ainda assim, o estudo apresenta algumas limitações, como não padronizar as áreas apresentadas dos cíngulos de acordo com as coordenadas fornecidas por cada estudo. Essa padronização pode uniformizar os achados e detalhar se os estudos apontam para as mesmas áreas ou não, quando descrevem as subdivisões do CCA. O estudo também não aprofunda a função de cada subdivisão do CCA para fazer conclusões mais acuradas de como essas funções podem ser pertinentes ao tratamento com TCC. Essa descrição será importante em novos estudos. Por fim, estudos futuros podem avaliar a região no seu envolvimento nos processos de resiliência por dois motivos: primeiro pela sua relação com afetos positivos; segundo pela hipótese de sua sensibilidade ser maior a estímulos positivos diante de uma situação na qual o indivíduo foca em determinada realização ou resultados positivos futuros³⁹. Além disso, o desafio é tornar esses dados úteis não somente à pesquisa, mas também às intervenções clínicas. Os dados sugerindo a diferença pré-tratamento e a melhor resposta à TCC *versus* melhor resposta ao tratamento farmacológico podem ser o início³¹. Os achados no campo da neuroimagem podem ajudar o terapeuta a compreender casos que não respondem ao tratamento e quais ferramentas podem ser combinadas para apresentar melhorias na psicoterapia. O estudo no campo é incipiente, porém promissor, podendo abrir perguntas sobre novas intervenções.

CONCLUSÃO

Foram encontrados estudos sobre TOC, TAS e TEPT. Os estudos com TOC foram realizados com RMe, apontando para a tendência de a maior espessura do CCA ser preditora de resposta ao tratamento com TCC. Os estudos sobre TAS foram realizados com RMf, com os resultados apontando para a maior ativação do CCA como preditora de melhor resposta ao tratamento, especificamente o CCAr. Já os estudos com TEPT foram realizados com RMe e RMf. Os estudos com RMe mostraram que a maior espessura da região do CCAr foi capaz de prever melhor resposta à terapia. Já os de RMf, tiveram como resultado a menor ativação do CCA como preditora de melhor resposta ao tratamento. No entanto, quando foi dada uma pista de que seria apresentada uma imagem negativa, a maior ativação durante a pista e o aparecimento da imagem esteve presente nos pacientes que responderam ao tratamento, mostrando a necessidade de replicações desse paradigma para investigar a expectativa do evento e a regulação da emoção antes do estímulo aversivo.

O CCA demonstra grande potencial de predição e participação na recuperação dos casos clínicos. Estudos controlados randomizados comparando maior número de sujeitos podem vir a confirmar a hipótese de seu papel na regulação emocional tanto para preparar o organismo para lidar com um determinado evento de carga emocional negativa quanto para o desenvolvimento de afetos positivos. O desenvolvimento dos estudos no campo da regulação emocional é fundamental para a pesquisa na psicologia. Apesar de a TCC demonstrar sua eficácia nos mais diversos transtornos, saber como identificar e tratar pacientes que não respondem ao tratamento ainda é um caminho novo.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Marllon Barbosa – Contribuiu na elaboração do desenho do artigo, busca, escolha de palavras-chaves, critérios de inclusão e exclusão, escrita e revisão do artigo, e aprovação da versão final para submissão.

João Pedro Moraes – Contribuiu na elaboração do desenho do artigo, busca, escolha de palavras-chaves, critérios de inclusão e exclusão, escrita e revisão do artigo, e aprovação da versão final para submissão.

Paula Rui Ventura – Contribuiu na elaboração do desenho do artigo, busca, escolha de palavras-chaves, critérios de inclusão e exclusão, escrita do e revisão do artigo, e aprovação da versão final para submissão.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesses na elaboração e desenvolvimento do presente artigo.

AGRADECIMENTOS

Este estudo teve o auxílio da equipe de Psicologia do Laboratório Integrado de Pesquisa em *Stress* (LINPES), pertencente ao Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ).

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017. p.1-24.
- Hoffman S, Smits J. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):621-32.
- Norton P, Price E. A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(6):521-31.
- Gonçalves R, Lages A, Rodrigues H, Pedrozo A, Coutinho E, Neylan T, et al. Potenciais biomarcadores da terapia cognitivo-comportamental para o transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Clin*. 2011;38(4):155-60.
- Brody A, Saxena S, Schwartz J, Stoessel P, Maidment K, Phelps M, et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1998;84(1):1-6.
- Porto P, Oliveira L, Mari J, Volchan E, Figueira I, Ventura P. Does cognitive behavioral therapy change the brain? a systematic review of neuroimaging in anxiety disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(2):114-25.
- Linden D. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry*. 2006;11(6):528-38.
- Beauregard M. Mind does really matter: evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Prog Neurobiol*. 2007;81(4):218-36.
- Killgore W, Yurgelun-Todd D. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage*. 2004;21(4):1215-23.
- Blair K, Otero M, Teng C, Jacobs M, Odenheimer S, Pine D, et al. Dissociable roles of ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) and rostral anterior cingulate cortex (rACC) in value representation and optimistic bias. *Neuroimage*. 2013;78:103-10.
- Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport*. 2000;11(17):3829-34.
- di Pellegrino G, Ciaramelli E, Ladavas E. The regulation of cognitive control following rostral anterior cingulate cortex lesion in humans. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(2):275-86.
- Phelps E, Delgado M, Nearing K, LeDoux J. Extinction learning in humans. *Neuron*. 2004;43(6):897-905.
- Sharot T, Riccardi A, Raio C, Phelps E. Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*. 2007;450(7166):102-5.
- Simpson J, Snyder A, Gusnard D, Raichle M. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):683-7.
- Ball T, Knapp S, Paulus M, Stein M. Brain activation during fear extinction predicts exposure success. *Depress Anxiety*. 2017;34(3):257-66.
- Fullana M, Cardoner N, Alonso P, Subirà M, López-Solà C, Pujol J, et al. Brain regions related to fear extinction in obsessive-compulsive disorder and its relation to exposure therapy outcome: a morphometric study. *Psychol Med*. 2013;44(04):845-56.
- Hoexter M, Dougherty D, Shavitt R, D'Alcanta C, Duran F, Lopes A, et al. Differential prefrontal gray matter correlates of treatment response to fluoxetine or cognitive-behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(7):569-80.
- Hashimoto N, Nakaaki S, Kawaguchi A, Sato J, Kasai H, Nakamae T, et al. Brain structural abnormalities in behavior therapy-resistant obsessive-compulsive disorder revealed by voxel-based morphometry. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1987-96.
- Klumpp H, Fitzgerald D, Phan K. Neural predictors and mechanisms of cognitive behavioral therapy on threat processing in social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:83-91.
- Klumpp H, Fitzgerald D, Angstadt M, Post D, Phan K. Neural response during attentional control and emotion processing predicts improvement after cognitive behavioral therapy in generalized social anxiety disorder. *Psychol Med*. 2014;44(14):3109-21.
- Månsson K, Frick A, Boraxbekk C, Marquand A, Williams S, Carlbring P, et al. Predicting long-term outcome of Internet-delivered cognitive behavior therapy for social anxiety disorder using fMRI and support vector machine learning. *Transl Psychiatry*. 2015;5(3):e530.
- Klumpp H, Fitzgerald D, Piejko K, Roberts J, Kennedy A, Phan K. Prefrontal control and predictors of cognitive behavioral therapy response in social anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015;11(4):630-40.
- Klumpp H, Fitzgerald J, Kinney K, Kennedy A, Shankman S, Langenecker S, et al. Predicting cognitive behavioral therapy response in social anxiety disorder with anterior cingulate cortex and amygdala during emotion regulation. *Neuroimage*. 2017;15:25-34.
- 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 post-traumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2008a;33(2):142-6.
- Dickie E, Brunet A, Akerib V, Armony J. Anterior cingulate cortical thickness is a stable predictor of recovery from post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2013;43(3):645-53.

27. Kennis PhD M, van Rooij PhD S, Reijnen MSc A, Geuze PhD E. The predictive value of dorsal cingulate activity and fractional anisotropy on long-term PTSD symptom severity. *Depress Anxiety*. 2017;34(5):410-8.
28. Bryant R, 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*. 2008b;38(4):555-61.
29. van Rooij S, Kennis M, Vink M, Geuze E. Predicting Treatment Outcome in PTSD: A Longitudinal Functional MRI Study on Trauma-Unrelated Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(4):1156-65.
30. Aupperle RL, Allard CB, Simmons AN, Flagan T, Thorp SR, Norman SB, et al. Neural responses during emotional processing before and after cognitive trauma therapy for battered women. *Psychiatry Res*. 2013;214(1):48-55.
31. Roiser J, Elliott R, Sahakian B. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2011;37(1):117-36.
32. Mayberg H, Brannan S, Mahurin R, Jerabek P, Brickman J, Tekell J, et al. Cingulate function in depression. *Neuroreport*. 1997;8(4):1057-61.
33. Pizzagalli D, Webb C, Dillon D, Tenke C, Kayser J, Goer F, et al. Pretreatment rostral anterior cingulate cortex theta activity in relation to symptom improvement in depression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):547-54.
34. Dickie E, Brunet A, Akerib V, Armony J. Neural correlates of recovery from post-traumatic stress disorder: a longitudinal fMRI investigation of memory encoding. *Neuropsychologia*. 2011;49(7):1771-8.
35. Corrigan F. Psychotherapy as assisted homeostasis: activation of emotional processing mediated by the anterior cingulate cortex. *Med Hypotheses*. 2004;63(6):968-73.
36. Felmingham K, Kemp A, Williams L, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. *Psychol Sci*. 2007;18(2):127-9.
37. Olatunji B, Ferreira-Garcia R, Caseras X, Fullana M, Wooderson S, Speckens A, et al. Predicting response to cognitive behavioral therapy in contamination-based obsessive-compulsive disorder from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 2013;44(10):2125-37.
38. Poletti S, Radaelli D, Cucchi M, Ricci L, Vai B, Smeraldi E, et al. Neural correlates of anxiety sensitivity in panic disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2015;233(2):95-101.
39. Cunningham W, Raye C, Johnson M. Neural correlates of evaluation associated with promotion and prevention regulatory focus. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2005;5(2):202-11.