

Roberto Aguilar Machado Santos Silva

Suzana Portuguese Viñas

Transtorno de Estresse Pós-Traumático
Desassossego da Memória



O Perigo das Viagens da Memória

Transtorno de Estresse Pós-Traumático
Desassossego da Memória



O Perigo das Viagens da Memória

Autores

Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Suzana Portuguese Viñas

Santo Ângelo, RS-Brasil

2022

Supervisão editorial: Suzana Portuguese Viñas

Projeto gráfico: Roberto Aguilar Machado Santos Silva

Editoração: Suzana Portuguese Viñas

Capa:. Roberto Aguilar Machado Santos Silva

1ª edição



Autores



Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Membro da Academia de Ciências de Nova York (EUA), escritor
poeta, historiador
Doutor em Medicina Veterinária
robertoaguilarmss@gmail.com

Suzana Portuguesez Viñas
Pedagoga, psicopedagoga, escritora,
editora, agente literária
suzana_vinas@yahoo.com.br



Dedicatória

Para todos. Em especial para as psicólogas Frinea Brandão, Denise Viñas Rigo, Suzana Lunardi e ao futuro psicólogo José Cleones Pereira dos Santos.

**Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Suzana Portuguese Viñas**



*Se meus olhos mostrassem a minha
alma, todos, ao me verem sorrir,
chorariam comigo.*

Kurt Cobain



Kurt Cobain

Kurt Donald Cobain (Aberdeen, 20 de fevereiro de 1967 — Seattle, 5 de abril de 1994) foi um cantor, compositor e músico norte-americano famoso por ter sido o fundador, vocalista e guitarrista da banda Nirvana.

Apresentação

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) fornece ilustrações de mecanismos humanos de emoção, condicionamento e memória que podem informar a neurociência cognitiva. Como o evento de etiologia pode ser claramente identificado, o papel do condicionamento pavloviano é mais claro no TEPT do que em outros transtornos mentais. Estudos de laboratório confirmaram a presença de reatividade fisiológica periférica após exposição a sinais internos ou externos que simbolizam ou se assemelham a um aspecto do evento traumático no TEPT.

Quaisquer que sejam os dados que a pesquisa futura possa produzir, é claro que o intercâmbio entre a neurociência cognitiva básica e a investigação clínica do TEPT continuará a produzir insights interessantes para ambos os campos.

Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Suzana Portuguese Viñas

Sumário

Introdução.....	8
Capítulo 1 - Interações de emoção e cognição no Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT).....	9
Capítulo 2 - Mecanismos de memória no Transtorno de Estresse Pós-Traumático.....	48
Capítulo 3 - Resumo e Direções Futuras.....	68
Bibliografia consultada.....	74



Introdução

O papel da memória para eventos traumáticos tem sido muito debatido na psicologia. Aqui examinamos a memória em relação ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) – um distúrbio que pode ocorrer após a exposição a eventos traumáticos. Apresentamos resultados detalhados de uma série abrangente de estudos especificamente projetados para abordar algumas das principais controvérsias sobre o papel da memória traumática no TEPT. Rotulamos uma visão de visão do mecanismo especial, porque explica o TEPT em termos de mecanismos de memória hipotéticos que são especiais para eventos traumáticos ou TEPT e a outra visão dos mecanismos básicos, porque argumenta que o TEPT pode ser explicado por mecanismos psicológicos básicos relacionados a memória e emoção.

Revisamos a literatura relevante no contexto atual.



Capítulo 1

Interações de emoção e cognição no Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT)

De acordo com Jasmeet P. Hayes, Michael B. VanElzakker e Lisa M. Shin (), do National Center for PTSD, VA Boston Healthcare System (Boston, EUA, Hayes), Departamento de Psiquiatria, Boston University School of Medicine (Boston, EUA , Hayes), Departamento de Psicologia, Tufts University (EUA, VanElzakker) e Departamento de Psiquiatria, The Massachusetts General Hospital (Boston, EUA, Shin), O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma síndrome psiquiátrica que se desenvolve após a exposição ao terror e à vida -eventos ameaçadores, incluindo guerra, acidentes com veículos motorizados e agressão física e sexual. A experiência emocional do trauma psicológico pode ter efeitos cognitivos de longo prazo. Os sintomas característicos do TEPT envolvem alterações nos processos cognitivos, como memória, atenção, planejamento e resolução de problemas, ressaltando o impacto prejudicial que a emocionalidade negativa tem no funcionamento cognitivo. Como tal, um desafio importante para os pesquisadores de TEPT e provedores de tratamento é entender a

interação dinâmica entre emoção e cognição. Modelos cognitivos contemporâneos de TEPT teorizam que uma preponderância de recursos de processamento de informações é alocada para a detecção de ameaças e interpretação de estímulos inócuos como ameaçadores, estreitando o foco de atenção em detrimento de outras operações cognitivas. Décadas de pesquisa mostraram suporte para esses modelos cognitivos de PTSD usando uma variedade de tarefas e abordagens metodológicas. O objetivo principal desta revisão é resumir as pesquisas neurocognitivas e de neuroimagem mais recentes sobre as interações emoção-cognição no TEPT. Para avaliar diretamente a influência da emoção na cognição e vice-versa, os estudos revisados empregaram tarefas desafiadoras que incluíam componentes cognitivos e emocionais. Os resultados fornecem evidências de déficits de memória e atenção em PTSD que são frequentemente associados a alterações na atividade cerebral funcional. Os resultados são revisados para fornecer direções futuras para pesquisas que possam direcionar tratamentos melhores e mais eficazes para o TEPT.

Estresse e ansiedade desempenham funções importantes de preparar um indivíduo para atender às demandas da vida cotidiana e aumentar a chance de sobrevivência. Portanto, não é surpreendente que estímulos excitantes e emocionalmente salientes capturem prontamente a atenção e tenham uma poderosa influência sobre como a informação é processada, codificada, armazenada e recuperada. No entanto, níveis extremos de estresse podem ter um efeito devastador no

funcionamento saudável. Em nenhum lugar isso é demonstrado mais claramente do que em transtornos psiquiátricos, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). O TEPT se desenvolve após a exposição a eventos aterrorizantes e ameaçadores à vida e é caracterizado por reviver intensamente o evento traumático por meio de memórias e pesadelos perturbadores, evitação de lembretes do evento e hipervigilância em relação a ameaças potenciais no ambiente. Esses sintomas característicos envolvem alterações nos processos cognitivos, como memória, atenção, planejamento e resolução de problemas, ressaltando o impacto que a emoção tem no funcionamento cognitivo.

Teorias cognitivas influentes do TEPT enfatizam a interação entre emoção e cognição na contribuição para os sintomas do TEPT. Essas teorias afirmam que a psicopatologia surge quando o estresse emocional altera redes cognitivas que processam informações sobre percepção, significado e respostas de ação para a execução de metas. No TEPT, as redes que representam informações sobre o medo tornam-se altamente elaboradas e acessíveis, o que tem implicações na codificação e recuperação de informações. Por exemplo, uma estrutura de medo elaborada pode diminuir a capacidade de processar informações não relacionadas a ameaças, levando a um viés de atenção em relação a ameaças potenciais no ambiente. Além disso, os nós da rede do medo que representam a excitação da ameaça podem predispor um indivíduo a interpretar até mesmo estímulos inócuos como ameaçadores. As memórias intrusivas resultam da

propagação da ativação do nó de excitação de ameaça para os nós de ameaça relacionados, enquanto os nós que representam alternativas opostas tornam-se inibidos.

Nesta revisão, resumimos as pesquisas mais recentes que examinam a interação dinâmica entre emoções e processos cognitivos no TEPT. Começamos com uma visão geral dos critérios que devem ser atendidos para um diagnóstico de TEPT. Em seguida, revisamos separadamente os estudos que examinam o efeito da emoção nas funções cognitivas e aqueles que examinam o efeito dos processos de controle cognitivo de cima para baixo na emoção, seguindo esta distinção útil apresentada por Dolcos et al. (2011). Finalmente, fornecemos um resumo da literatura revisada e discutimos questões em aberto no campo. Para avaliar diretamente as interações emoção-cognição no TEPT, concentramos nossa revisão em estudos que empregam uma tarefa de desafio em que foram apresentados estímulos emocionais e neutros. Tais estudos podem se prestar a reproduzir melhor as condições da vida cotidiana em que as emoções influenciam o desempenho da tarefa. Outros artigos recentes revisaram exaustivamente os estudos que empregaram apenas estímulos neutros ou examinaram o cérebro em condições livres de tarefas no TEPT.

Definição clínica de TEPT

Conforme descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-V, 2013), o TEPT se desenvolve após a exposição a um evento do

Critério A1, definido como envolvendo morte real ou ameaça, lesão grave ou ameaça à integridade física de alguém (American Psychiatric Association, 2013). Para atender ao Critério A1, o indivíduo deve ter estado diretamente envolvido no evento traumático, presenciado o evento ou tomado conhecimento da morte ou lesão grave de um familiar ou amigo próximo. O indivíduo deve ter respondido ao evento traumático com intenso medo, desamparo ou horror (referido como Critério A2), embora futuras conceituações de TEPT possam omitir esse critério (Friedman et al., 2011). Os sintomas do TEPT podem ser amplamente divididos em três grupos de sintomas, B, C e D. O grupo de sintomas B envolve lembranças persistentes e indesejadas do evento traumático, memórias intrusivas do evento e flashbacks dissociativos. O indivíduo revive o evento apesar de ter sido removido da situação e do contexto traumático. Esses sintomas podem ser assustadores e altamente perturbadores das atividades da vida diária. O Cluster C envolve evitação persistente de pessoas, lugares e atividades que servem como lembretes do evento traumático, entorpecimento emocional, dificuldade em experimentar uma ampla gama de emoções e expectativas diminuídas de sua capacidade de levar uma vida longa e gratificante. Finalmente, o grupo de sintomas D envolve sintomas de hiperexcitação, incluindo dificuldade para dormir, irritabilidade e raiva, falta de concentração, hipervigilância e resposta exagerada de sobressalto. Os sintomas de TEPT devem estar presentes por mais de um mês e causar sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento social e ocupacional, a fim de

diferenciar o transtorno de reações de estresse agudas e transitórias. O curso típico do TEPT começa com o desenvolvimento dos sintomas dentro de 6 meses após o início do evento traumático, embora possam ocorrer atrasos na ocorrência dos sintomas. Indivíduos cujos sintomas persistem por mais de 3 meses são diagnosticados com PTSD crônico, que está associado a uma série de problemas de saúde, incluindo doenças cardíacas, obesidade, abuso de álcool e percepções reduzidas de saúde geral.

A taxa de prevalência de PTSD é estimada em 7-8% na população em geral (Kessler et al., 1995), embora as estimativas de prevalência tenham variado dependendo do tipo de exposição ao trauma e características demográficas. Por exemplo, as taxas de prevalência são maiores entre os indivíduos expostos ao combate militar, variando entre 12-20%.

Efeitos emocionais na função cognitiva

Memória e aprendizagem

Memória explícita

Décadas de pesquisa de memória emocional em indivíduos saudáveis sugerem que a informação emocional tende a ser lembrada melhor do que a informação neutra. No entanto, não está claro até que ponto a emoção fornece um efeito facilitador na

codificação e recuperação da memória no TEPT. Modelos cognitivos de TEPT preveem que os pacientes se lembram melhor de informações emocionais devido a um viés para ou dificuldade em se desvincular de informações relacionadas a ameaças, o que pode levar a maiores recursos aplicados ao processamento e codificação de informações emocionais. Uma variedade de paradigmas de memória comportamental e de neuroimagem foi empregada para examinar até que ponto os pacientes com TEPT lembram-se melhor de informações emocionais do que de informações neutras em comparação com controles saudáveis ou expostos a traumas. Consistente com a noção de que a emoção aumenta a memória, há evidências de uma vantagem de memória em pacientes versus controles para informações de ameaças negativas. Nesses estudos, as listas de palavras foram apresentadas com instruções de codificação incidentais ou intencionais e os participantes foram posteriormente instruídos a recordar o máximo de palavras que pudessem das listas. Os resultados mostraram que os pacientes se lembraram de mais palavras emocionais do que os controles ou que o desempenho da memória para palavras emocionais versus neutras melhorou em maior medida do que os controles.

No entanto, as memórias estão frequentemente sujeitas a uma ampla gama de distorções e vieses que afetam a lembrança precisa. Um dos tópicos mais controversos no campo do estresse traumático é o da precisão das memórias recuperadas, levando os pesquisadores de PTSD a examinar como a memória para informações negativas e traumáticas se comporta em falsos

paradigmas de memória, como o paradigma Deese-Roediger-McDermott (DRM). (Roediger e McDermott, 1995).

Paradigma Deese-Roediger-McDermott (DRM) é um procedimento em psicologia cognitiva usado para estudar falsas memórias em humanos. O procedimento foi iniciado por James Deese em 1959, mas não foi até Henry L. Roediger III e Kathleen McDermott estender a linha de pesquisa em 1995 que o paradigma se tornou popular. O procedimento normalmente envolve a apresentação oral de uma lista de palavras relacionadas (por exemplo, cama, descanso, acordado, cansado, sonho, vigília, soneca, cobertor, soneca, sono, ronco, soneca, paz, bocejo, sonolento) e, em seguida, requer a assunto para lembrar tantas palavras da lista quanto possível. Os resultados típicos mostram que os sujeitos se lembram de uma palavra relacionada, mas ausente (por exemplo, dormir), conhecida como 'atração', com a mesma frequência que outras palavras apresentadas. Quando perguntados sobre sua experiência após o teste, cerca de metade de todos os participantes relatam que têm certeza de que se lembram de ter ouvido a isca, indicando uma falsa memória – uma memória de um evento que nunca ocorreu. A simplicidade do paradigma e a facilidade com que os estudos DRM podem ser conduzidos ajudaram o paradigma DRM a se tornar popular entre os pesquisadores de memória humana, bem como pesquisadores de outras áreas.

No paradigma DRM, os participantes recebem uma lista de palavras que estão semanticamente relacionadas a uma palavra crítica não apresentada (sedução). A atração crítica é muitas vezes falsamente lembrada como tendo sido apresentada anteriormente em testes subsequentes de recordação e reconhecimento e pode refletir codificação baseada em essência em vez de codificação de detalhes específicos. Em PTSD, dois dos três estudos de DRM empregando listas verbais de fato relataram maiores alarmes falsos para iscas críticas em pacientes com TEPT do que em participantes de controle. No entanto, um terceiro estudo empregando o paradigma DRM não relatou maiores alarmes falsos em pacientes (Zoellner et al., 2000). Não

está claro por que esses estudos encontraram efeitos diferenciais, embora seja possível que o efeito de falsa memória seja mais provável de ser provocado quando o material específico do trauma, em oposição ao material geralmente negativo, é apresentado. Estudos que empregam outros paradigmas além do DRM, mas incluindo material específico do trauma, relataram maiores alarmes falsos no TEPT (Hayes et al., 2011) ou um viés na tomada de decisões de memória sobre informações específicas do trauma (Litz et al., 1996).

A excitação negativa pode alterar o tipo de informação que é codificada e recuperada. Os neuro-hormônios, incluindo norepinefrina e cortisol, desempenham um papel crítico na resposta ao medo e ao estresse, mobilizando a resposta do corpo ao estressor por meio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e da amígdala, entre várias outras regiões-chave. A norepinefrina demonstrou facilitar a memória emocional (para uma revisão, ver Ferry et al., 1999). No entanto, a memória emocional pode não ser uniformemente aprimorada durante altos níveis de excitação. Por exemplo, indivíduos expostos a material negativo altamente excitante mostram um estreitamento da atenção (Easterbrook, 1959), conhecido como “memória de túnel”, no qual os objetos e características centrais de uma cena são mais bem lembrados do que o fundo periférico. Um estudo recente examinou até que ponto os pacientes com TEPT mostraram esse efeito de troca de memória (ou seja, maior memória para itens negativos versus antecedentes) em comparação com um grupo de controle exposto ao trauma e um grupo saudável não exposto (Mickley-Steinmetz

et al. , 2012). Os resultados mostraram que o TEPT e o grupo saudável não exposto ao trauma exibiram um maior efeito de troca de memória para itens emocionais do que o grupo exposto ao trauma sem TEPT. Embora mais pesquisas sejam necessárias, esses resultados sugerem que os pacientes com TEPT não exibem maior memória de túnel do que os participantes de controle saudáveis.

Distorções na memória foram observadas durante a recuperação autobiográfica no TEPT. As memórias autobiográficas representam recordações pessoalmente experimentadas e conhecimento sobre si mesmo e podem ser a chave na compreensão da acessibilidade e integridade das memórias traumáticas. Dois estudos experimentais mostraram que, durante a recordação de eventos pessoais do passado, os indivíduos com TEPT tendem a recordar memórias pessoais com muito poucos detalhes e muito pouca especificidade. Acredita-se que esse efeito de “memória geral excessiva” resulte da busca inadequada da memória durante a recuperação, talvez devido à ruminação, evitação e comprometimento da capacidade executiva. No entanto, a dificuldade em recuperar informações pessoais detalhadas não parece ser específica de memórias traumáticas, mas se estende a eventos neutros e positivos.

A pesquisa sobre os fundamentos neurais da emoção e da memória sugere que o benefício da emoção na memória ocorre em parte por meio de interações entre a amígdala e o hipocampo. De acordo com a hipótese da modulação, eventos emocionais são lembrados melhor do que eventos neutros devido à influência da

amígdala em outras estruturas mediais do lobo temporal, incluindo o hipocampo. O suporte para a hipótese de modulação foi relatado em humanos usando fMRI, mostrando maior atividade na amígdala e no hipocampo para memórias emocionais lembradas com sucesso versus esquecidas (Dolcos et al., 2004). No entanto, uma questão-chave é se as estruturas do lobo temporal medial interagem no TEPT como a hipótese de modulação poderia prever. Enquanto a maioria dos estudos de imagem mostrou aumento da atividade da amígdala no TEPT, os estudos da atividade do hipocampo foram mistos, mostrando um aumento (Shin et al., 2004b ; Thomaes et al., 2009) ou diminuição do TEPT (Bremner et al., 2003; Astur et al., 2006). Para examinar o papel da amígdala e do hipocampo na formação da memória emocional no TEPT, os pesquisadores empregaram o paradigma da memória subsequente, no qual a atividade neural é medida na codificação de itens que são testados quanto ao sucesso da memória após um atraso. Diferenças na atividade de codificação para material lembrado e esquecido com sucesso são avaliadas para identificar regiões cerebrais que auxiliam operações de memória bem-sucedidas. Hayes e outros. (2011) relataram atividade reduzida da amígdala e do hipocampo durante a codificação bem-sucedida da memória de material relacionado ao trauma em pacientes com TEPT. Neste estudo, os pacientes com TEPT produziram maiores alarmes falsos para informações negativas específicas do trauma, sugerindo que a atividade reduzida do lobo temporal medial pode estar por trás das distorções da memória. No entanto, Brohawn et al. (2010)

relataram aumento da atividade do hipocampo em pacientes com PTSD durante a codificação de itens emocionais em relação aos controles e Dickie et al. (2008) relataram maior atividade na amígdala e no hipocampo para estímulos lembrados versus esquecidos (um grupo de controle não foi incluído neste estudo e, portanto, as comparações foram feitas dentro do grupo TEPT). Duas grandes diferenças podem explicar os resultados discrepantes entre os estudos. Nos dois últimos estudos, não houve diferenças comportamentais no desempenho da memória entre pacientes e controles ou entre informações emocionais e neutras, e estímulos negativos gerais foram usados, enquanto Hayes e colegas usaram estímulos de combate específicos de trauma em veteranos de guerra recentes. Portanto, embora esses estudos relatem resultados mistos, os achados podem fornecer mais suporte para a noção de que a memória falsa e as diminuições associadas no sinal neural na amígdala e no hipocampo são provocadas principalmente por informações específicas do trauma no TEPT.

Em resumo, os resultados da pesquisa sobre o desempenho da memória explícita no TEPT são decididamente complexos. As evidências sugerem que a lembrança de informações negativas baseadas em essência pode ser aprimorada no TEPT, enquanto informações sobre detalhes específicos e informações contextuais parecem ser diminuídas. Isso é consistente com a noção de que recursos cognitivos podem ser preferencialmente alocados para processar informações de ameaças em detrimento de informações neutras ou não relacionadas a ameaças. Uma

consideração importante é se as alterações de memória ocorrem para todos os tipos de informações emocionais ou apenas para informações específicas do trauma. Embora haja achados mistos a esse respeito, no geral, há evidências mais fortes de que as falsas memórias são provocadas principalmente por informações específicas do trauma. A pesquisa sobre os correlatos neurais da memória no TEPT ainda está em sua infância, mas as anormalidades observadas na amígdala e no hipocampo sugerem que os sintomas do TEPT estão associados a distúrbios na codificação e recuperação da memória.

Condicionamento do medo

O condicionamento e extinção do medo pavloviano tem sido um modelo frutífero de memória do medo no TEPT.



Condicionamento do medo pavloviano é uma forma de formação de memória associativa em que um estímulo condicionado (CS), como um tom auditivo, é emparelhado com um estímulo incondicionado (US) que desperta medo, como um choque no pé. Como resultado, forma-se uma memória que permite ao CS provocar o congelamento, um índice comportamental de medo. A plasticidade sináptica na amígdala lateral (LA) é crítica para o estabelecimento dessa memória. A plasticidade da força sináptica e da estrutura neuronal depende da fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular, uma proteína quinase ativada por mitógeno (ERK/MAPK). O condicionamento do medo pavloviano depende da fosforilação de ERK/MAPK (pMAPK) no LA, que é detectável tanto como um aumento na proteína pMAPK quanto nos neurônios que expressam pMAPK.

Os paradigmas de condicionamento do medo envolvem a apresentação repetida de um estímulo condicionado (EC ou CS,

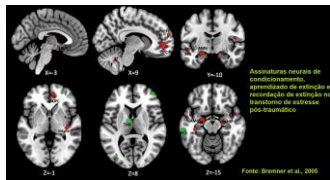
do inglês Conditioned Stimulus) neutro, como um tom auditivo ou uma luz colorida, seguido imediatamente por um estímulo incondicionado (US, do inglês Unconditioned Stimulus) aversivo, como um choque no dedo. A extinção da memória do medo ocorre quando o EC é subsequente e repetidamente apresentado na ausência do estímulo incondicionado. Esse paradigma experimental modela um aspecto crucial das interações emoção-cognição no TEPT: indivíduos com TEPT mostram repetidamente respostas elevadas de medo a lembretes de trauma, mesmo quando esses lembretes ocorrem em um contexto seguro (ou seja, um filme retratando combate). Alguns pesquisadores veem um paralelo entre esse fenômeno clínico e uma falha na extinção do medo ou na recordação da extinção do medo (por exemplo, Pitman, 1988).

No início da literatura de condicionamento e extinção do medo do TEPT, a responsividade ao medo era quantificada como respostas fisiológicas, como responsividade da condutância da pele e frequência cardíaca. De acordo com o efeito intensificado da emoção na memória declarativa explícita discutido acima, estudos fisiológicos demonstraram que, em relação aos controles, os indivíduos com TEPT apresentam evidências de condicionamento de medo intensificado. Isso pode representar uma vulnerabilidade pré-existente. A gravidade dos sintomas de TEPT e o traço de personalidade ligado ao TEPT de inibição comportamental foram correlacionados com o condicionamento facilitado do piscar de olhos. Além disso, estudos de extinção do medo demonstraram aprendizagem prejudicada do sinal de

segurança, um possível mecanismo para a intratabilidade das respostas de medo a lembretes de um trauma décadas passadas. Um estudo mais recente medindo as respostas de condutância da pele em gêmeos idênticos discordantes para a exposição ao combate no Vietnã forneceu evidências de que os déficits na recordação da extinção do medo são uma característica adquirida do TEPT e não um fator de risco familiar (Milad et al., 2008).

Em geral, estudos de neuroimagem de indivíduos saudáveis encontraram ativação da amígdala e do córtex cingulado anterior dorsal (dACC) durante o condicionamento do medo e ativação das estruturas do córtex pré-frontal medial ventral (vmPFC) durante a extinção do medo e a recordação da extinção. O primeiro estudo de imagem do condicionamento do medo no TEPT comparou uma condição de aquisição de medo, na qual uma imagem de um quadrado azul foi emparelhada com choque, a uma condição de controle, na qual os participantes receberam choques aleatórios sem CS, e descobriu que mulheres com problemas sexuais na infância O TEPT relacionado ao abuso apresentou maior dACC e ativação da amígdala esquerda do que mulheres saudáveis sem histórico de abuso (Bremner et al., 2005). Durante a extinção da associação quadrado azul-choque, o grupo PTSD teve menos ativação nas estruturas vmPFC do que o grupo de comparação.

imagens de correlatos neurais de um paradigma de aquisição e extinção do medo em mulheres com transtorno de estresse pós-traumático relacionado ao abuso sexual na infância: no paradigma do medo condicionado: emparelhamento repetido de um estímulo incondicionado aversivo (US) (por exemplo, choque elétrico) com um neutro



estímulo condicionado (CS) (por exemplo, luz brilhante) resulta em uma resposta de medo condicionado apenas à luz. Estudos em animais mostraram que a amígdala desempenha um papel crítico na aquisição de respostas de medo condicionadas, enquanto o córtex pré-frontal medial (incluindo o cíngulo anterior), por meio da inibição da capacidade de resposta da amígdala, foi considerado como tendo um papel na extinção das respostas de medo. Estudos examinaram correlatos neurais de condicionamento e extinção do medo em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). A condutância da pele respondendo ao CS foi consistente com o desenvolvimento de respostas condicionadas com este paradigma. Pacientes com TEPT apresentaram aumento da ativação da amígdala esquerda com aquisição de medo e diminuição da função cingulada anterior durante a extinção, em relação aos controles. Esses achados implicam a amígdala e o cíngulo anterior na aquisição e extinção das respostas de medo, respectivamente, no TEPT (Bremner et al., 2005).

Mais recentemente, uma série de estudos comparou respostas de fMRI entre indivíduos com TEPT e participantes de controle saudáveis expostos a traumas em cada estágio de um paradigma de condicionamento e extinção de medo de dois dias. Os autores relataram que o grupo de TEPT aumentou a responsividade da amígdala à UC (choque) em relação ao grupo de controle exposto ao trauma (Linnman et al., 2011). Durante o condicionamento tardio e a extinção precoce, após o CS ter sido associado ao US e ainda sinalizar ameaça, o grupo TEPT apresentou ativação aumentada do dACC, em relação ao grupo controle. A apresentação do CS durante o aprendizado da extinção tardia, quando o CS não deveria mais ter sinalizado perigo, também levou a respostas relativamente aumentadas da amígdala e dACC e ativação relativamente diminuída do vmPFC no grupo TEPT. Além disso, no segundo dia do paradigma, durante a recordação da extinção precoce, o grupo TEPT apresentou hipoativação do vmPFC e hiperativação do dACC (Milad et al., 2009).

Esses resultados fornecem uma base neurobiológica para a força implacável característica das memórias de trauma em pacientes com TEPT (reexperiência) e os mecanismos de aprendizado associativo entre o trauma e as pistas ambientais que mais tarde servem como gatilhos para memórias intrusivas.

O modelo simples de condicionamento pelo medo do TEPT não explica aspectos do transtorno, como respostas emocionais além do medo, disfunção neuroendócrina ou muitos dos déficits cognitivos mais complexos discutidos em outras partes desta revisão. No entanto, tem sido um modelo valioso de PTSD no sentido de que as anormalidades dos neurocircuitos funcionais nesse distúrbio apontam para respostas de condicionamento aprimoradas durante o trauma, bem como déficits na extinção do medo e na recordação da extinção após o trauma ter passado.

Memória implícita

A memória implícita refere-se à memória para itens codificados que não estão associados à lembrança consciente. O priming perceptivo é um tipo de memória implícita na qual a exposição prévia a um estímulo leva à percepção subsequente facilitada desse estímulo. As memórias intrusivas no TEPT são frequentemente desencadeadas por pistas sensoriais que os indivíduos experimentaram antes ou durante o evento traumático. Assim, vários estudos examinaram a hipótese de que há um

priming perceptivo aprimorado para pistas relacionadas ao trauma. Os primeiros estudos de priming de PTSD usaram tarefas de conclusão de palavras e falharam em encontrar evidências de que indivíduos com TEPT melhoraram o priming para palavras relacionadas ao trauma (McNally e Amir, 1996) ou encontraram apenas evidências fracas (Amir et al., 1996). Usando um protocolo de conclusão de radical de palavra mais sensível, Michael et al. (2005) descobriram que os participantes com TEPT relacionado a agressão mostraram priming preferencial para palavras relacionadas a agressão mais do que ameaças gerais ou palavras neutras, em relação ao grupo de controle que havia sofrido agressão, mas não tinha TEPT. No entanto, pode haver uma razão importante para as descobertas inconsistentes nos estudos de priming do radical da palavra: as palavras estimulam lembretes de traumas conceituais ou semânticos, enquanto as pistas que desencadeiam a reexperiência no TEPT tendem a ser perceptivas ou sensoriais. Portanto, estímulos perceptivos, como imagens, podem ser estímulos de priming mais apropriados do que estímulos conceituais, como palavras.

Um estudo de duas partes utilizando um paradigma de imagem borrada relatou que indivíduos com TEPT e Transtorno de Estresse Agudo (TEA, ou do inglês Acute Stress Disorder ASD) identificaram mais imagens borradas relacionadas ao trauma do que imagens borradas neutras, e que essa vantagem de processamento para imagens relacionadas ao trauma correlacionou positivamente com a gravidade dos sintomas de TEPT, sintomas dissociativos e sintomas de reexperiência, bem

como com auto-relatos de níveis de medo e processamento perceptivo durante a experiência traumática real (Kleim et al., 2012). Um estudo de acompanhamento de indivíduos com Transtorno de Estresse Agudo (TEA) demonstrou que a vantagem de processamento inicial para imagens relacionadas ao trauma previu um diagnóstico de TEPT 6 meses após o trauma.

Os paradigmas de imagens borradas também foram usados para demonstrar um priming perceptivo aprimorado em indivíduos saudáveis e não expostos a traumas para imagens neutras associadas a histórias violentas e uma associação entre priming perceptivo aprimorado e dissociação de traços. Além disso, a “reexperiência” (operacionalizada como memórias sensoriais imbuídas de um senso de imediatismo) foi associada a um maior priming, e essa reexperiência foi reduzida ao pedir aos participantes que escrevessem sobre as histórias e as relacionassem com suas vidas pessoais, o que os autores argumentaram que era um modelo de elaboração de memórias traumáticas durante a terapia clínica. Estudos futuros podem replicar esses achados em participantes com TEPT.

Em um estudo recente de fMRI de priming emocional não relacionado ao trauma, Mazza et al. (2012) administrou uma tarefa de priming afetivo subliminar a 10 indivíduos com TEPT relacionado a terremotos e a 10 controles saudáveis. Nesta tarefa, a apresentação subliminar (150 ms) de rostos emocionais foi imediatamente seguida pela apresentação supraliminar (1850 ms) de imagens neutras (ideogramas chineses), que posteriormente foram classificadas como agradáveis ou desagradáveis.

Indivíduos com TEPT eram mais propensos do que os controles a classificar os ideogramas que seguiam expressões faciais negativas como negativos, e menos propensos do que os controles a classificar os ideogramas que seguiam expressões faciais positivas como agradáveis, sugerindo uma propensão no TEPT para o estímulo de sinais relacionados à ameaça. Além disso, durante o contraste entre os primes de expressão facial negativa e o ponto de fixação da linha de base, os indivíduos com TEPT tiveram respostas BOLD significativamente maiores na amígdala esquerda e no córtex insular direito, em relação aos controles.

Em resumo, alguns estudos de priming demonstram priming perceptivo aprimorado para sinais associados a ameaças em indivíduos com TEPT e em populações saudáveis. A preparação aprimorada para sinais de ameaça pode estar associada à hiperatividade da amígdala e do córtex insular no TEPT. Estudos futuros devem investigar mais sistematicamente as diferenças no priming conceitual versus perceptivo. A propensão para a estimulação perceptiva aprimorada dessas pistas, combinada com o condicionamento facilitado e a lembrança atenuada da extinção do medo discutida anteriormente, pode ser uma combinação poderosa tanto na etiologia quanto na manutenção do TEPT.

Atenção e Memória de Trabalho

Viés de atenção

Em indivíduos com TEPT, as memórias relacionadas ao trauma invadem a consciência e são difíceis de ignorar. Além disso, lembranças de eventos traumáticos podem chamar a atenção e evocar angústia e ansiedade. Alguns pesquisadores levantaram a hipótese de que, no TEPT, a atenção é involuntariamente desviada para estímulos ameaçadores, levando a uma interrupção das atividades cognitivas em andamento. Os pesquisadores tentaram estudar os vieses de atenção em laboratório usando vários paradigmas diferentes: o Stroop emocional (também conhecido como o “Stroop modificado”), o paradigma dot probe e o paradigma emocional excêntrico.

No Stroop emocional, os pesquisadores pedem aos participantes que visualizem (em uma tela de computador ou em cartões impressos) palavras de saliência emocional variável e que nomeiem a cor das palavras, ignorando seu significado. Os pesquisadores registram o tempo que os participantes levam para nomear as cores de diferentes tipos de palavras (por exemplo, palavras relacionadas a traumas, palavras neutras, palavras positivas). Atrasos na nomeação de cores (ou seja, interferência de Stroop) ocorrem quando o significado de uma determinada categoria de palavras está intimamente relacionado à psicopatologia dos participantes e, portanto, atrai a atenção, apesar dos esforços em contrário.

Vários estudos na literatura relataram tempos de resposta aumentados para palavras relacionadas ao trauma em relação a palavras neutras (e/ou outros tipos de palavras) em indivíduos com TEPT em comparação com participantes de comparação

expostos ao trauma sem TEPT (por exemplo, McNally et al., 1998). Além disso, as medidas de interferência Stroop relacionadas ao trauma mostraram uma correlação positiva com a gravidade dos sintomas de TEPT (McNally et al., 1998). A interferência de Stroop no TEPT parece ser específica do material relacionado ao trauma, embora alguns estudos tenham relatado a interferência de outros tipos de estímulos emocionais (Litz et al., 1996). O aumento da interferência de palavras relacionadas ao trauma no TEPT pode não ocorrer fora da percepção consciente, pois esse efeito não foi consistentemente demonstrado com apresentações de estímulos mascarados (McNally et al., 1998). É importante ressaltar, no entanto, que alguns estudos falharam em replicar a descoberta de maior interferência de palavras relacionadas ao trauma em TEPT.

Dois estudos de neuroimagem funcional tentaram examinar os circuitos cerebrais que podem mediar a interferência Stroop emocional no TEPT (Shin et al., 2001; Bremner et al., 2004). Ambos os estudos relataram que o córtex cingulado anterior rostral (rACC) foi menos ativado durante condições de Stroop relacionadas a trauma versus controle em indivíduos com TEPT em comparação com indivíduos expostos a trauma sem TEPT. Um dos estudos também encontrou maior ativação no dACC em TEPT durante condições de Stroop relacionadas a traumas versus geralmente negativas (Shin et al., 2001). A ativação rostral do ACC pode ser necessária para ignorar efetivamente as informações relacionadas ao trauma a serviço da conclusão da tarefa de nomeação de cores (ou contagem de palavras). Quando

o rACC não está funcionando normalmente, pode ser necessária uma maior ativação do dACC para facilitar o desempenho da tarefa. A interpretação desses achados de imagem dentro da estrutura de achados comportamentais anteriores na literatura é um tanto limitada pelo fato de que os tempos de resposta nos estudos de neuroimagem não foram medidos (Bremner et al., 2004) ou não mostraram diferenças significativas entre os grupos (Shin et al., 2001) provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.

Embora seja uma ferramenta útil para investigar a natureza das cognições intrusivas no TEPT, o Stroop emocional é limitado, pois não pode ser usado para determinar se os indivíduos com TEPT aumentaram o envolvimento atencional a estímulos relacionados ao trauma ou retardaram o desengajamento deles. A tarefa dot probe (às vezes chamada de tarefa de implantação de atenção, tarefa de sondagem visual ou tarefa de detecção de sondagem) representa uma melhoria em relação à tarefa Stroop, pois pode medir a direção do viés atencional (por exemplo, em direção ou longe de traumas relacionados estímulos) em vez de apenas avaliar a existência de interferência, podendo também utilizar estímulos pictóricos, reduzindo a necessidade de processamento semântico (MacLeod et al., 1986). Na tarefa dot probe, dois estímulos (por exemplo, um relacionado a trauma e um neutro) são mostrados brevemente em cada lado de uma tela. O participante responde quando uma sonda alvo então aparece no local previamente ocupado por um dos estímulos. O viés atencional para estímulos relacionados ao trauma resultaria em

tempo de reação mais rápido durante as tentativas em que a sonda substitui o estímulo relacionado ao trauma.

Dot probe estudos em PTSD relataram resultados mistos. Alguns estudos encontraram viés em relação a estímulos traumáticos ou relacionados a ameaças em TEPT, enquanto outros relataram uma associação entre TEPT e um viés distante de trauma ou ameaça. Outros ainda não conseguiram encontrar diferenças significativas de viés de atenção entre PTSD e dois grupos de controle, consistindo de indivíduos saudáveis e um grupo de sobreviventes de traumas recentes que incluiu indivíduos com e sem Transtorno do Estress Agudo (Elsesser et al., 2004, 2005).

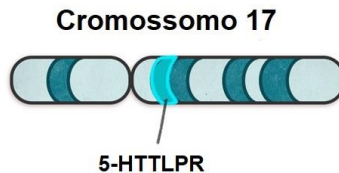
Um estudo recente de fMRI da tarefa dot probe apresentou rostos raivosos (relacionados a ameaças) e felizes e neutros (não relacionados a ameaças) para mulheres sobreviventes de traumas múltiplos que tiveram ou não TEPT (Fani et al., 2012). Dentro do grupo de TEPT, mas não dentro do grupo de controle, o viés para faces ameaçadoras se correlacionou positivamente com a ativação no dACC e na ínsula, bem como no lobo parietal, caudado e nos giros frontal medial, pré-central e para-hipocampal. No entanto, não houve diferenças no tempo de resposta entre os dois grupos, indicando nenhum viés consistente em direção ou afastamento da ameaça.

O tempo desde o trauma pode ser um fator importante nessas inconsistências. Há evidências de que, sob condições imediatas de estresse agudo, os indivíduos sob ameaça têm um viés para longe dos estímulos relacionados à ameaça, o que prediz sintomas posteriores de TEPT (Wald et al., 2011). Uma série de

estudos testou isso explicitamente, em circunstâncias únicas. Durante a operação militar israelense contra Gaza (Operação Chumbo Fundido), civis israelenses perto da fronteira experimentaram um aumento previsível no perigo de ataques de foguetes de retaliação. A imediatividade do perigo aumentou em função da proximidade das zonas fronteiriças, permitindo a quantificação da ameaça. Usando uma tarefa de sondagem de ponto adaptada para o hebraico, os pesquisadores descobriram que os indivíduos sob maior ameaça iminente tinham um viés de atenção longe de palavras relacionadas à ameaça (por exemplo, DEAD) em comparação com palavras neutras (por exemplo, DATA) (Bar-Haim et al., 2010). Indivíduos que estavam a mais de 40 km da fronteira e fora do alcance do foguete mostraram viés de atenção para palavras relacionadas a ameaças. Os sintomas de TEPT e depressão também aumentaram em função da ameaça, e o estado de ansiedade foi maior entre os indivíduos que viviam a 10 km da fronteira e, portanto, tinham 15 segundos ou menos para procurar abrigo quando ouviam sirenes de alerta. Um ano após o conflito, o viés de atenção para longe da ameaça durante o estressor agudo previu sintomas de TEPT (Wald et al., 2011). O processo pelo qual o viés atencional para longe da ameaça durante um estressor agudo se transforma supostamente em viés atencional para a ameaça no TEPT pode estar relacionado ao “efeito rebote” discutido abaixo na seção sobre supressão de pensamento.

O viés atencional em relação à ameaça no TEPT pode refletir tanto a dificuldade em se desvencilhar de estímulos relacionados

à ameaça quanto o envolvimento facilitado de tais estímulos. Um estudo de indivíduos saudáveis que relacionou mecanismos atencionais a sintomas subclínicos de TEPT forneceu evidências indiretas de que o viés atencional em direção à ameaça no TEPT reflete dificuldade de desengajamento em oposição ao engajamento facilitado (Bardeen e Orcutt, 2011). Curiosamente, a dificuldade em se desvencilhar de estímulos ameaçadores foi associada ao polimorfismo do gene transportador de serotonina 5-HTTLPR (Beevers et al., 2009).



O alelo curto 5-HTTLPR das crianças moderou significativamente a relação entre a crítica materna e o viés de atenção das crianças para rostos zangados, mas não rostos felizes ou tristes, em uma tarefa de sondagem de pontos (Gibb et al., 2011).

Esse mesmo polimorfismo pode prever uma resposta ruim à terapia cognitivo-comportamental no TEPT (Bryant et al., 2010).

Além disso, um estudo de fMRI de uma tarefa atencional relacionada chamada paradigma de detecção de alvo (DOT) demonstrou que a ativação da amígdala em pacientes com TEPT,

mas não em controles saudáveis, se correlacionou com o viés atencional em relação a rostos e palavras ameaçadores (El Khoury-Malhame et al. , 2011b). Estudos futuros podem elucidar melhor as relações entre o tempo desde o trauma, a função da serotonina na amígdala e os processos atencionais no TEPT.

O paradigma emocional excêntrico provou ser útil para demonstrar o viés de atenção no TEPT. Nesta tarefa, estímulos-alvo infrequentes são intercalados com estímulos padrão frequentes e estímulos emocionais distratores infrequentes. A tarefa exige que os participantes inibam sua resposta prepotente a estímulos padrão e distratores frequentes, a fim de identificar os estímulos-alvo com precisão.

Os pacientes com PTSD são prejudicados na identificação de alvos neutros, o que pode ser uma consequência do viés de atenção para informações distrativas e potencialmente relacionadas a ameaças (Pannu-Hayes et al., 2009).

Além disso, estudos de potencial relacionado a eventos (ERP) mostraram que, durante o processamento de estímulos de ameaça, uma resposta de amplitude P3 aumentada é observada em pacientes com TEPT, o que se acredita refletir atenção intensificada em relação a esses estímulos. Mais recentemente, estudos de fMRI usando o paradigma emocional excêntrico demonstraram que a sintomatologia de TEPT estava associada a uma maior atividade no córtex pré-frontal dorsolateral e no PFCvm para estímulos de ameaça (Pannu Hayes et al., 2009),

acompanhada por uma redução na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral para alvos , estímulos não ameaçadores (Pannu Hayes et al., 2009). Esses estudos fornecem um marcador neural para viés de ameaça em PTSD que é caracterizado por atividade aumentada em atenção putativa e circuitos de emoção para informações potencialmente ameaçadoras e disfunção nos circuitos de atenção durante a identificação de alvo relevante para o objetivo.

A antecipação de um estímulo negativo iminente pode influenciar a alocação da atenção e o desempenho cognitivo subsequente. Pesquisadores examinaram se mulheres expostas à violência por parceiro íntimo apresentam alterações no desempenho da atenção e circuitos neurais enquanto antecipam um estímulo visual negativo (Simmons et al., 2008).

Um estudo específico com uma grande amostra (41 mulheres com PTSD e 34 controles saudáveis) examinou os correlatos neurais de antecipação negativa e positiva incorporados em uma tarefa de desempenho contínuo (Aupperle et al., 2012a). Os resultados indicaram que os pacientes com TEPT apresentaram maior atividade na ínsula e menos atividade no córtex pré-frontal dorsolateral do que os controles durante a antecipação de eventos negativos. Além disso, uma maior atividade no córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral foi associada a um melhor desempenho em uma tarefa de troca de atenção (ou seja, o subteste de inibição/troca de interferência de palavras e cores do

Delis-Kaplan Executive Function System) e um teste de símbolo de dígito.



Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) é o primeiro conjunto de testes padronizados nacionalmente para avaliar as funções cognitivas de alto nível em crianças e adultos. Com nove testes independentes, avalie de forma abrangente os principais componentes das funções executivas que se acredita serem mediadas principalmente pelo lobo frontal. Seu formato de jogo é envolvente para os examinandos, incentivando o desempenho ideal sem fornecer feedback "certo/errado" que pode criar frustração em algumas crianças e adultos. O D-KEFS™ pode ser usado para avaliar a integridade do sistema frontal do cérebro, determinar como os déficits no pensamento abstrato e criativo podem impactar a vida diária e planejar estratégias de enfrentamento e programas de reabilitação adaptados ao perfil de força das funções executivas de cada paciente e fraquezas. D-KEFS oferece dois formulários: Formulários de Registro Padrão incluem todos os nove testes D-KEFS, enquanto os Formulários de Registro Alternativos incluem versões alternativas de Classificação D-KEFS, Fluência Verbal e Testes de 20 Perguntas. Um conjunto alternativo de Cartas de Seleção também está disponível. O D-KEFS está correlacionado com o CVLT®-II, fornecendo informações sobre o papel da memória no desempenho do D-KEFS.

Esses resultados intrigantes podem sugerir que o envolvimento do córtex pré-frontal lateral diante da ameaça antecipatória apoia o desempenho cognitivo, possivelmente por meio de um mecanismo inibitório.

Em resumo, a maioria dos estudos encontrou evidências de efeitos de viés atencional no TEPT.

Embora os resultados sejam mistos, parece haver evidências crescentes de que o viés atencional reflete a dificuldade de desengajamento, em vez da detecção facilitada de estímulos negativos.

Coletivamente, as regiões cerebrais consistentemente ativas durante tarefas de atenção negativa no TEPT incluem dACC, amígdala, ínsula, com achados mistos do vmPFC. As regiões mencionadas anteriormente foram associadas à reatividade emocional, talvez subjacentes ao processamento privilegiado de imagens negativas no TEPT.

Memória de trabalho

A memória de trabalho é muitas vezes definida como a manutenção e manipulação de informações em um armazenamento de memória temporária. É importante ressaltar que a memória de trabalho tem uma capacidade limitada, sugerindo que os indivíduos podem rastrear e trabalhar com uma pequena quantidade de informações em um determinado momento. Uma implicação desse armazenamento de capacidade limitada é que a interferência de estímulos distrativos pode reduzir a capacidade de um indivíduo de manter informações relevantes para o objetivo. A interferência de estímulos distrativos, como pensamentos intrusivos e memórias traumáticas, parece ser uma dificuldade particular no TEPT e pode ser a base do sintoma característico de dificuldade de concentração.

Déficits de memória de trabalho em pacientes com PTSD foram demonstrados usando estímulos verbais e visuais.

Schweizer e Dalgleish (2011) relataram pior desempenho da memória de trabalho em pacientes versus controles expostos ao trauma em uma tarefa de sentença verbal, na qual os participantes foram instruídos a lembrar palavras apresentadas após sentenças neutras ou relacionadas ao trauma. Consistente com a ideia de que o material relacionado ao trauma é particularmente prejudicial para o desempenho da memória de trabalho, a memória foi pior para palavras apresentadas após o trauma versus sentenças neutras. Dificuldade de memória de trabalho foi observada tanto em participantes com diagnóstico atual de TEPT quanto em indivíduos com histórico de TEPT ao longo da vida.

Estudos de neuroimagem que investigam o impacto da distração emocional na memória de trabalho sugeriram que a hiperatividade em uma rede de processamento emocional (incluindo regiões como a amígdala, córtex pré-frontal ventrolateral e córtex pré-frontal medial) e hipoatividade em uma rede de processamento da função executiva dorsal (incluindo regiões como o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex parietal) está subjacente à manutenção prejudicada da informação na memória de trabalho como resultado da distração emocional (Dolcos e McCarthy, 2006). Este modelo foi apoiado em um estudo fMRI examinando a memória de trabalho em PTSD.

Morey et al. (2009) mostraram que os pacientes com TEPT tiveram pior desempenho de memória quando distratores neutros e específicos do trauma foram apresentados durante o atraso da

memória de trabalho em comparação com um grupo de controle exposto ao trauma.

Além disso, este estudo fMRI mostrou atividade interrompida na rede de função executiva dorsal durante o atraso da memória de trabalho no TEPT, o que poderia explicar o desempenho diminuído. Um resultado interessante deste estudo é que o desempenho foi interrompido tanto para distratores específicos de trauma quanto para distratores neutros, talvez fornecendo evidências para hipervigilância generalizada.

Tomada de Decisão e Processamento de Recompensas

Os indivíduos tomam decisões em parte com base em influências motivacionais, pesando as recompensas e os custos que podem resultar de cada opção. Em uma extremidade do espectro, a busca de recompensas positivas imediatas está associada à psicopatologia dos transtornos de dependência, enquanto na outra extremidade do espectro, a falta de busca de recompensa está associada a transtornos depressivos. No TEPT, sintomas entorpecentes, incluindo perda de prazer em atividades e perda da capacidade de experimentar emoções positivas, podem sugerir processamento alterado de recompensas positivas. Consistente com essa noção, os pacientes com TEPT ficam menos satisfeitos com as recompensas do que os controles e despendem menos esforço para obter recompensas positivas.

Assim, conclui-se que os pacientes com TEPT podem ter capacidade de tomada de decisão alterada se o impulso para alcançar recompensas positivas for reduzido.

Estudos de neuroimagem em indivíduos saudáveis apoiaram a noção de um circuito de recompensa putativo que inclui o estriado ventral, o pálido ventral, o córtex frontal orbital e o cíngulo anterior. Dois estudos examinaram os correlatos neurais da tomada de decisão e da recompensa no TEPT, ambos fornecendo evidências da capacidade reduzida de recompensa positiva no TEPT. Sailer et al. (2008) mostraram que o núcleo accumbens (parte do estriado ventral) era menos ativo em pacientes com PTSD do que controles durante o processamento de ganhos positivos. Comportamentalmente, os pacientes com PTSD foram mais lentos em aprender como maximizar seus ganhos em um paradigma de ganho/perda monetária. Embora especulativo, é possível que a redução do processamento de recompensa no TEPT possa ter influenciado negativamente a motivação dos pacientes em aprender a tarefa. Da mesma forma, pacientes com TEPT apresentaram atividade reduzida no estriado durante ganhos versus perdas de uma tarefa monetária em outro estudo (Elman et al., 2009). Curiosamente, a atividade estriatal para ganhos versus perdas foi negativamente correlacionada com os itens do CAPS “perda de interesse em atividades significativas” e “sentimentos de distanciamento/estranhamento”.

Controle Cognitivo da Emoção e Efeitos do Tratamento

Quando eventos angustiantes ocorrem durante o curso da vida, os indivíduos geralmente se envolvem em várias estratégias para gerenciar e lidar com as emoções negativas. Ao fazer isso, eles podem mudar sua experiência emocional do estímulo e também mudar como o estímulo emocional afeta seu desempenho cognitivo. Os indivíduos podem exercer o controle da emoção para o efeito desejado; eles podem se envolver em uma reavaliação cognitiva para melhorar o afeto ou, inversamente, amplificar o afeto negativo. Além disso, estratégias de controle cognitivo podem ser usadas para melhorar o desempenho da memória ou suprimir memórias indesejadas. Essa modulação deliberada da emoção serve para administrar as distrações diante de afetos de outra forma debilitantes e ajuda os indivíduos a permanecerem focados em comportamentos direcionados a objetivos. No tratamento da psicopatologia, as intervenções cognitivo-comportamentais geralmente instruem os pacientes a exercer maior controle da emoção por meio de exercícios desafiadores do pensamento e promovendo formas alternativas de pensar sobre uma situação negativa. Evidências preliminares sugerem que esses tipos de intervenções não apenas reduzem os sintomas, mas também melhoram o desempenho cognitivo.

No PTSD, o trabalho experimental que investiga o controle cognitivo da emoção examinou se os pacientes podem esquecer propositalmente informações negativas. Alguns pesquisadores sugeriram que os pacientes com PTSD têm uma capacidade aprimorada de esquecer informações, o que pode explicar a amnésia para detalhes importantes de seu evento traumático.

Essa ideia, decorrente principalmente da literatura sobre abuso sexual infantil, sugere que os sobreviventes de trauma recorrente com TEPT lidam com o trauma dissociando-se do ambiente e desviando a atenção do evento, às vezes levando à amnésia por longos períodos de tempo. Esse estilo de enfrentamento evitativo pode se manifestar na idade adulta pelo aumento da capacidade de esquecer novas informações apresentadas em um ambiente experimental (McNally et al., 1998). Alternativamente, outros sugeriram que memórias intrusivas surgem da falha de processos inibitórios para conter memórias distrativas e aversivas (Zwissler et al., 2011).

Um paradigma frequentemente usado para examinar esse problema é a tarefa de esquecimento direcionado, que examina tentativas deliberadas de controlar o desempenho da memória. Nesta tarefa, os participantes são instruídos a lembrar ou esquecer palavras apresentadas em uma lista. Posteriormente, os participantes tentam recordar e/ou reconhecer todas as palavras que foram apresentadas na lista, independentemente de serem para serem lembradas ou para serem esquecidas. O “efeito de esquecimento direcionado padrão” refere-se ao resultado

comportamental mostrando maior lembrança de itens apresentados durante a condição de lembrar do que na condição de esquecer. A tarefa é frequentemente adaptada para o estudo do TEPT, incluindo palavras emocionais gerais ou específicas do trauma. Dois estudos que examinaram o esquecimento direcionado de informações relevantes para o trauma no TEPT falharam em mostrar diferenças entre os grupos entre o TEPT e os participantes do grupo controle (McNally et al., 1998; Zoellner et al., 2003). No entanto, esses estudos e outros demonstraram diferenças entre os grupos para estímulos emocionais não traumáticos e/ou neutros. Especificamente, os pacientes falham em mostrar o efeito de esquecimento direcionado padrão devido à dificuldade em esquecer itens a serem esquecidos (Zoellner et al., 2003) ou desempenho reduzido na condição de lembrar (McNally et al., 1998; Zwissler et al., 2011). Em conjunto, a literatura de esquecimento direcionado fornece poucas evidências de que os pacientes com TEPT adotam um estilo de enfrentamento evitativo que resulta em maior esquecimento de informações negativas. Em vez disso, um mecanismo geral de controle inibitório pode ser prejudicado, evidenciado por um desempenho inferior para itens não relacionados a ameaças.

Uma literatura separada surgiu examinando os efeitos da supressão ativa de um pensamento particular. Ao contrário dos paradigmas de esquecimento direcionado, a supressão do pensamento está menos preocupada com o desempenho da memória de recordação e reconhecimento, mas sim com a frequência com que os pensamentos surgem seguindo as

instruções para suprimi-los. Wegner e seus colegas demonstraram que, quando os participantes foram instruídos a suprimir inicialmente um pensamento, eles passaram a pensar sobre ele em uma extensão maior do que se fossem inicialmente autorizados a deixar o pensamento entrar na consciência, referido como um “efeito rebote” (Wegner et al., 1987). Dois estudos mostraram que os pacientes com PTSD têm mais pensamentos relacionados ao trauma após um período de supressão do pensamento do que os controles expostos ao trauma (Shipherd e Beck, 1999, 2005). Em outro estudo que instruiu os participantes a suprimir informações neutras, veteranos de combate com PTSD tiveram maiores intrusões relacionadas a traumas de combate durante tentativas de suprimir pensamentos sobre um “urso branco” do que veteranos de combate sem PTSD (Aikins et al., 2009). Esses estudos sugerem que as tentativas de supressão do pensamento podem, de fato, estar associadas a uma maior frequência de cognições relacionadas ao trauma no TEPT.

Outras formas de controle cognitivo incluem estratégias de regulação emocional, nas quais os participantes são instruídos a mudar sua resposta natural a um estímulo. Gross e seus colegas mostraram que os indivíduos podem se envolver em estratégias de mudança de pensamento, como a reavaliação cognitiva, para reduzir deliberadamente o afeto negativo. A maioria dos estudos que examinam a regulação emocional no TEPT usou medidas de autorrelato para examinar a frequência com que essas diferentes estratégias são usadas e se elas estão associadas a uma frequência maior ou menor de sintomas de trauma. No entanto,

parece haver apenas um artigo até o momento que manipulou diretamente as estratégias de regulação emocional no TEPT (New et al., 2009). Este estudo fMRI comparou vítimas de agressão sexual com e sem TEPT em uma tarefa de regulação emocional. Os participantes viram fotos negativas e foram instruídos a diminuir sua resposta emocional à imagem (diminuir a condição), aumentar sua resposta negativa ou manter sua resposta atual à imagem. Os resultados comportamentais mostraram que o grupo de controle saudável foi capaz de diminuir o afeto negativo em maior extensão do que o grupo de TEPT, enquanto nenhuma diferença de grupo foi observada na condição de melhora. Os resultados de imagem mostraram que o grupo de controle recrutou maior atividade do córtex pré-frontal nos giros frontais superior e médio para as condições de diminuição e aumento, o que pode sugerir que os controles se envolvem no controle cognitivo em maior extensão do que os pacientes com TEPT.

Intervenções de tratamento psicossocial podem beneficiar os pacientes, ensinando-lhes as habilidades de controle cognitivo necessárias para controlar seus sintomas, reduzindo assim o efeito prejudicial de fortes emoções negativas no desempenho cognitivo. Alternativamente, as terapias medicamentosas podem afetar diretamente os circuitos neurais e, conseqüentemente, atenuar o efeito da emoção na função cognitiva. Alguns estudos examinaram até que ponto a terapia melhora a função cognitiva no TEPT. Embora a evidência seja limitada, há um pequeno corpo de dados que apóia a eficácia da terapia na normalização da função cognitiva em certos domínios em pacientes. Sutherland e

Bryant (2007) relataram melhora na especificidade da memória autobiográfica no TEPT após o tratamento. Dois estudos relataram melhora do desempenho emocional do Stroop em pacientes em relação aos controles após intervenção psicossocial (El Khoury-Malhame et al., 2011a). Finalmente, Putman et al. (2007) relataram uma redução nos tempos de resposta de nomeação de cores para expressões faciais de medo mascaradas versus neutras após uma dose de 40 mg de hidrocortisona (versus placebo) em homens altamente ansiosos. Embora este estudo não tenha incluído indivíduos com TEPT, seus achados parecem exigir o exame do efeito dos glicocorticóides na interferência emocional de Stroop no TEPT, especialmente considerando que a administração de glicocorticóides foi associada à melhora sintomática e uma redução das respostas de medo neste distúrbio. Outros estudos, no entanto, não encontraram efeitos do tratamento nas medidas emocionais de Stroop no TEPT (Devineni et al., 2004; Taylor et al., 2006). Claramente, pesquisas adicionais são necessárias para examinar quais tipos de tratamentos podem conferir benefícios na função cognitiva de indivíduos com TEPT.



Capítulo 2

Mecanismos de memória no Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Segundo Barry Layton e Robert Krikorian (2002), do Departamento de Medicina Física e Reabilitação e do Departamento de Psiquiatria da Case Western Reserve University, (Cleveland, Ohio, EUA; Layton) e do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Cincinnati (Cincinnati, Ohio, EUA; Krikorian), o TEPT é um transtorno de ansiedade específico de prevalência e morbidade significativas¹ que se desenvolve após a exposição a um trauma emocional extremo. Três grupos de sintomas caracterizam o transtorno, todos representando efeitos diretos ou indiretos dos processos de memória: 1) reexperiência persistente do evento traumático; 2) sintomas persistentes de excitação aumentada; e 3) esquiva persistente de estímulos associados ao trauma, que pode incluir amnésia para um aspecto importante do evento traumático.

O TEPT promete ser um dos primeiros transtornos psiquiátricos adquiridos a ser caracterizado e, por fim, tratado racionalmente; isto é, com base em um mecanismo fisiopatológico identificável. PTSD alcançou esse status por dois motivos.

Primeiro lugar, a causa proximal é especificável e potencialmente observável de fora. Cada um dos três grupos de

sintomas dos critérios diagnósticos padrão reflete a patologia da operação da memória para experiências específicas que são potencialmente observáveis.

Segundo lugar, o conhecimento sobre a neurobiologia da memória atingiu um nível que permite uma caracterização cada vez mais precisa dos mecanismos neurofisiológicos induzidos pela estimulação emocional aversiva extrema.

Está bem estabelecido que a aprendizagem humana envolve interações complexas de sistemas de memória especializados mediados por redes cerebrais distintas.

Dois desses sistemas especializados são o sistema de memória episódica (declarativa ou consciente), mediado principalmente pelo hipocampo, e o sistema de memória emocional, que envolve principalmente a amígdala.

Do ponto de vista neuropsicológico, o TEPT pode ser melhor conceituado como um distúrbio derivado de distúrbios da memória episódica e emocional.

O progresso na compreensão da base biológica dos transtornos de ansiedade foi alcançado na última década, em grande parte com base em um modelo pré-clínico envolvendo o condicionamento do medo em animais. Em particular, o atual modelo neurobiológico de TEPT deriva por analogia de resultados de experimentos de condicionamento, principalmente em roedores. Nessas investigações, um estímulo previamente benigno, como um tom auditivo, elicia respostas autonômicas de medo depois de ter sido associado a um evento altamente aversivo, geralmente choque elétrico. Lesões cerebrais, estudos

farmacológicos e eletrofisiológicos do condicionamento do medo identificaram os núcleos amigdalóides, complexos de neurônios localizados nos lobos temporais, como centrais para o circuito neuroanatômico responsável pela percepção, expressão e memória do medo.

O termo “condicionamento pelo medo” refere-se à aquisição de respostas autonômicas específicas e não depende e pode não envolver a recordação consciente da experiência.

Estudos experimentais e observações clínicas em indivíduos com comprometimento neurológico demonstraram que essa forma de condicionamento pode ocorrer na ausência de memória consciente para eventos aversivos ou catastróficos. Não é de surpreender que o modelo de condicionamento pelo medo forneça um relato eficaz da etiologia de alguns sintomas de TEPT resultantes da intensificação da memória, particularmente os sintomas de excitação que resultam da associação de um estímulo neutro e um aversivo (condicionamento clássico).

Embora a analogia entre o condicionamento do medo em animais e a psicopatologia em humanos tenha desempenhado um papel crítico na compreensão dos transtornos de ansiedade, ela tem seus limites no que diz respeito ao TEPT, principalmente porque não dá conta de componentes da síndrome clínica que envolvem alterações episódicas (autobiográficas).) memória. Em particular, o modelo não incorpora dois distúrbios peritraumáticos da memória consciente que são características regulares do TEPT:

Comprometimento da memória para eventos imediatamente anteriores e posteriores à experiência traumática

e a

Dissociação da memória da experiência traumática da memória autobiográfica ordinária.

Ambos são relatados consistentemente em séries clínicas.

Além disso, ambos demonstraram estar associados a um risco aumentado de desenvolver TEPT como consequência de exposição em combate, acidentes com veículos automotores e outros acidentes e agressão. Além disso, o comprometimento da memória análogo ao comprometimento da memória peritraumática observado no TEPT é empiricamente reproduzível em populações humanas não clínicas expostas a simulações de laboratório de situações emocionalmente traumáticas.

Claramente, o TEPT é mais apropriadamente concebido como uma condição clínica que envolve tanto a intensificação da memória para o evento traumático central quanto o comprometimento da memória para o contexto que envolve o trauma, que também compreende a dissociação da experiência da memória autobiográfica comum.

Como os distúrbios da memória episódica para eventos peritraumáticos não são explicados diretamente no modelo de condicionamento do medo, geralmente se presume que esses distúrbios da memória consciente sejam sintomas secundários que se desenvolvem como defesas psicológicas para suprimir e

evitar os sintomas primários de memória intensificada ou intrusiva. revivência do trauma. Este último descreve a lógica do senso comum para a ocorrência de distúrbio de memória peritraumático, que também se reflete nos critérios do DSM, em que o comprometimento e a dissociação de memória peritraumática estão incluídos no cluster de evitação. Uma explicação mais adequada do acoplamento de intensificação da memória induzida por trauma e distúrbio de memória peritraumática permitiria que a amnésia e a dissociação fossem enquadradas como distúrbios cerebrais de memória episódica desencadeados por excitação emocional excessiva, em vez de, meramente descritivamente, como defesas psicodinâmicas contra medo catastrófico.

Argumentaremos que esses distúrbios de memória peritraumática refletem a operação de processos neurobiológicos fundamentais para a etiologia do TEPT, e não os efeitos de respostas psicológicas protetoras secundárias.

Certamente, o problema mais intratável para o modelo de condicionamento do medo é a co-ocorrência da memória na intensificação e na amnésia, dois fenômenos aparentemente contraditórios. Esse problema existe porque, no modelo de condicionamento do medo, o TEPT tem apenas uma causa: intensificação da memória para a experiência traumática como resultado do condicionamento. Embora os proponentes do modelo de condicionamento pelo medo tenham reconhecido a necessidade de incorporar uma explicação neurobiológica para o comprometimento da memória peritraumática, até o momento houve apenas uma tentativa evidente de fazê-lo.

LeDoux (1996) especulou que a amnésia peritraumática pode resultar da ativação amigdalар do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, um mecanismo neuroendocrinológico que resulta em disfunção do hipocampo como resultado do estresse crônico. No entanto, como o próprio LeDoux (1996) indicou, o mecanismo neuroendocrinológico é improvável por uma variedade de razões, entre elas a escala de tempo necessária para tal efeito.

Tendo em vista as preocupações teóricas e clínicas, então, é necessária uma descrição neurobiológica do TEPT que incorpore os distúrbios dos processos cognitivos conscientes que são tão fundamentais para o distúrbio quanto os distúrbios do aprendizado condicionado. Um modelo neurobiológico satisfatório de TEPT precisa explicar a maneira pela qual a exposição a um estímulo extremo pode resultar tanto na intensificação quanto no comprometimento da memória e sugerir como esses fenômenos interagem para produzir a variedade de sintomas que constituem o TEPT.

Um modelo revisado de TEPT

O modelo aqui apresentado aceita a explicação do condicionamento do medo para os sintomas não cognitivos do TEPT e a estende para sugerir uma explicação neurobiológica para os distúrbios da memória cognitiva associados à experiência traumática. O modelo explica os distúrbios da memória cognitiva do TEPT postulando um processo acoplado de dois componentes

mediado pela amígdala durante a exposição a estímulos emocionalmente intensos.

Um componente consiste em processos que resultam na intensificação da memória para o estímulo traumático.

O outro componente consiste em processos que resultam na diminuição da memória consciente para estímulos temporalmente próximos ao estímulo traumático.

O acoplamento de intensificação da memória e amnésia pode parecer um paradoxo exclusivo da psicopatologia. No entanto, este não é o caso. De fato, nosso entendimento é que o TEPT é um caso especial da operação normal dos sistemas de memória. Consequentemente, o modelo neurobiológico proposto explica os fenômenos de memória característicos do TEPT, bem como outros fenômenos de memória, incluindo resultados de investigações laboratoriais de memória emocional em populações humanas não clínicas.

Um exemplo dessas investigações de laboratório emana de uma observação clássica denominada efeito von Restorff, o aumento da memória para um novo item em um campo de estímulo neutro ou homogêneo.

O que é o efeito Von Restorff? Também chamado de efeito de isolamento ou efeito bizarro, o efeito Von Restorff é a teoria psicológica comprovada de que quanto mais algo se destaca da multidão, mais provável é que seja visto.

Uma descoberta proeminente de estudos usando o paradigma de von Restorff é a co-ocorrência de intensificação da memória para um estímulo crítico suficientemente excitante com comprometimento da memória para material neutro temporalmente próximo.

Alguns desses estudos foram tentativas explícitas de investigar fenômenos de memória de testemunhas oculares sob condições controladas. Em um estudo, os participantes assistiram a um dos dois curtas-metragens usados para treinar funcionários do banco. Uma versão emocional diferia de uma versão neutra apenas pela inclusão de uma cena retratando o tiro no rosto de um menino. A retenção de outro detalhe específico comum a ambas as condições foi consideravelmente pior nos sujeitos que assistiram à versão emocionalmente violenta em comparação com aqueles que assistiram ao filme neutro.

Outras investigações experimentais de distúrbios de memória induzidos emocionalmente investigaram o efeito amnésico em material neutro em experimentos de aprendizagem de lista controlada onde o item crítico é, por exemplo, uma fotografia do rosto de uma criança deformada (versus um rosto de aparência normal no grupo de controle) incorporado dentro de uma sequência de desenhos de vários objetos.

A investigação das variáveis associadas à amnésia induzida experimentalmente foi desenvolvida por Tulving (1969) e por Detterman e colaboradores (1971; 1972; 1975; 1976). Dependendo da intensidade ou duração de um estímulo distintivo em uma lista de itens, os experimentos de Detterman

estabeleceram que a recordação aprimorada para o estímulo distintivo pode ser associada ao comprometimento da memória para os estímulos neutros próximos de uma maneira que imita as características do retrógrado neurológico e amnésia anterógrada.

Esses experimentos sugerem a existência de um mecanismo neurobiológico geral no qual a intensificação e a diminuição da memória estão acopladas, fenômeno encontrado em grau patológico no TEPT.

A metodologia desses experimentos também sugere um meio de investigar fenômenos de memória cognitiva associados ao TEPT na ausência de condicionamento de medo, abrindo as portas para investigações em seres humanos.

Propomos que os processos subjacentes ao acoplamento da intensificação e diminuição da memória envolvem a interação da amígdala e do hipocampo no contexto de estímulos suficientemente estimulantes, e sugerimos um modelo neurobiológico específico e testável para explicar esses efeitos. Este modelo, representado esquematicamente na figura a seguir, é consistente com a anatomia e a neurofisiologia da amígdala e do hipocampo.

Com relação aos resultados dos experimentos de von Restorff, o modelo propõe que o item crítico na lista seja suficientemente excitante para envolver a amígdala para:

- 1) Consolidar a memória para o item crítico na própria amígdala e

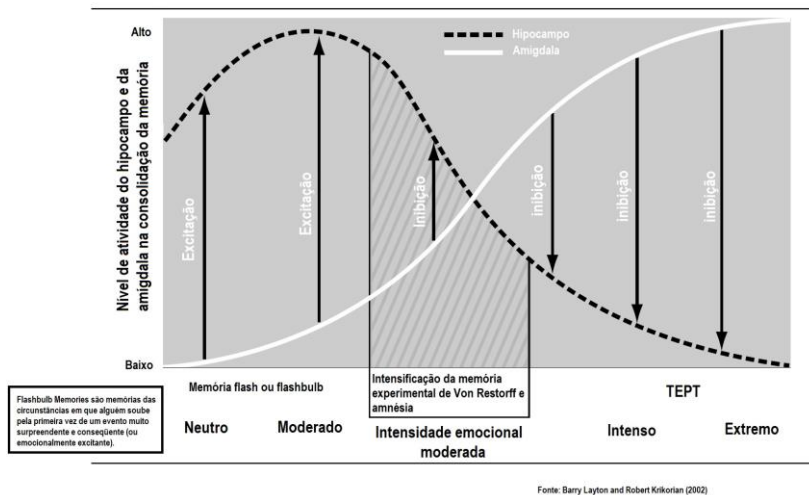
2) suprimir a consolidação do item crítico pelo hipocampo. Conforme ilustrado na figura a seguir, ambos os efeitos ocorrem em forma de gradiente em função do nível de excitação induzida pelo estímulo.

Mais geralmente no que diz respeito à relação entre estimulação emocional e neurofisiologia, o modelo propõe que a amígdala é recrutada cada vez mais em função da intensidade emocional. Em níveis modestos de excitação, a amígdala potencializa a função do hipocampo e, conseqüentemente, melhora a memória. Esse fenômeno corresponde ao efeito flash, o aumento da memória episódica para eventos que são moderadamente excitantes emocionalmente (veja a figura a seguir). Em níveis maiores de intensidade do estímulo, a amígdala começa a inibir a consolidação hipocampal da memória, tanto para o próprio estímulo emocional quanto para estímulos neutros próximos.

Além desse limiar, à medida que a amígdala é cada vez mais ativada, o hipocampo é cada vez mais suprimido e as características contextuais próximas ao estímulo emocionalmente intenso serão cada vez menos consolidadas na memória episódica.

O item crítico no paradigma de von Restorff induz inibição amigdalar da consolidação hipocampal não apenas para o item crítico, mas também para os itens neutros em função de sua proximidade temporal com o item crítico. A propagação temporal da inibição em torno do item crítico resulta em amnésia anterógrada e retrógrada.

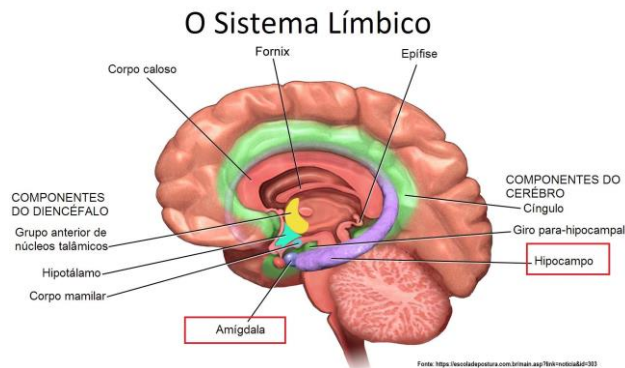
Como a amígdala participa da consolidação do item crítico, esse item não é suscetível à amnésia.



Representação esquemática da teoria, ilustrando suposições sobre os níveis relativos da atividade de codificação da memória do hipocampo e da amígdala (eixo y) e a natureza da interação hipotética dessas estruturas em função da intensidade emocional (eixo x). A ativação da amígdala aumenta em função da intensidade emocional. Em intensidade emocional leve a moderada (lado esquerdo da Figura), a amígdala potencializa a atividade do hipocampo, consistente com fenômenos de memória flashbulb. Em níveis mais altos de atividade da amígdala, a amígdala começa a inibir a atividade do hipocampo, e há uma mudança correspondente no locus de consolidação da memória do hipocampo para a amígdala. Em níveis moderados de intensidade emocional, ocorre o efeito de acoplamento van Restorff (aumento da memória para estímulos críticos e amnésia para material neutro próximo). Nos níveis mais altos de intensidade emocional (lado direito da Figura), quando a atividade da amígdala (e a correspondente inibição do hipocampo) é maior, a codificação no hipocampo é suprimida e a memória é mediada pela amígdala, consistente com a amnésia peritraumática e a dissociação observadas no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

O modelo assume que a amígdala não desempenha nenhum papel na consolidação dos itens emocionalmente neutros, que é

mediada exclusivamente pelo hipocampo. Para acomodar os fenômenos de memória cognitiva específicos associados ao TEPT, o modelo requer modificação apenas com relação aos efeitos da intensidade do estímulo emocionalmente excitante. Ou seja, o modelo postula que o acoplamento da amplificação da memória para um estímulo traumático e a diminuição da memória para o material contextual circundante reflete a operação da mesma relação neurobiológica entre a amígdala e o hipocampo descrita acima com relação aos experimentos de von Restorff.



Se o modelo estiver correto, a fenomenologia da perturbação da memória peritraumática no TEPT sugere que a amígdala inibe fortemente a função do hipocampo e que, nos níveis mais altos de excitação emocional, a amígdala é o locus exclusivo de consolidação do evento traumático. A falha em consolidar o material próximo ao estímulo traumático (as características contextuais do trauma) devido à supressão amigdalár da função

do hipocampo resulta em comprometimento da memória peritraumática.

A dissociação traumática também é conceituada no modelo como um fenômeno cognitivo gerado pela interação proposta da amígdala e do hipocampo. Especificamente, a dissociação é uma forma extrema de comprometimento da memória traumática na qual a inibição da amígdala do hipocampo resulta em amnésia para o contexto da experiência traumática, isolando-a assim do fluxo da memória autobiográfica.

Além disso, como a consolidação do componente emocional central da experiência ocorre apenas na amígdala, a memória do trauma refletirá apenas os aspectos da experiência que a amígdala é capaz de codificar, ou seja, características globais ou gestálticas, em vez de detalhes, informação contextualizada associada à memória episódica mediada pelo hipocampo.

O resultado da amnésia peritraumática e da consolidação amigdalar do trauma pode, então, ser considerado a base da experiência fenomenológica característica que torna a memória do trauma especial. Nadel e Jacobs (1998) observaram que a memória traumática é mais forte do que a memória para eventos não traumáticos, mas é descontextualizada da memória autobiográfica por meio de uma interação complexa envolvendo a amígdala e o hipocampo.

Do ponto de vista deles, os fenômenos de memória peritraumática do TEPT também são consistentes com a operação de um processo no qual a experiência traumática suprime a

consolidação do hipocampo e a amígdala se torna o locus da consolidação da memória traumática.

Além de sugerir uma base para os fenômenos de memória cognitiva do TEPT, o modelo proposto sugere um meio de sintetizar duas teorias conflitantes sobre a relação entre a amígdala e o hipocampo na memória emocional.

Uma teoria argumenta que a amígdala modula a consolidação hipocampal da memória para estímulos emocionais. A outra teoria argumenta que a própria amígdala é o local de consolidação da memória emocional. No novo modelo, dependente do nível de estimulação emocional, a amígdala aumenta ou suprime a função do hipocampo e, nos níveis mais altos de estimulação, a amígdala é cada vez mais o locus primário de consolidação da memória.

Este modelo evita as dificuldades inerentes a qualquer explicação neuroendocrinológica para o comprometimento da memória peritraumática no TEPT. O intervalo de tempo para ocorrência de amnésia induzida no TEPT é breve (e nos experimentos de von Restorff, muito breve), sugerindo que os mecanismos relevantes devem ser sinápticos. Além disso, o efeito amnésico nos experimentos de von Restorff não pode ser superado por simples regulação consciente.

Sujeitos em experimentos de von Restorff que são educados sobre o efeito amnésico e especificamente encorajados a tentar superá-lo são incapazes de fazê-lo, sugerindo a operação de um mecanismo neurológico reflexivo.

A compreensão atual da anatomia e fisiologia da amígdala e do hipocampo é consistente com a teoria proposta. Com relação à

hipotética capacidade da amígdala para consolidar memórias emocionais, alterações neuronais plásticas consideradas características necessárias para o aprendizado e a memória (por exemplo, potencialização de longo prazo) foram demonstradas na amígdala.

Além disso, conexões entre a amígdala (particularmente o núcleo basolateral) e o hipocampo que representam substratos potenciais para a interação proposta na memória emocional foram demonstradas em ratos e macacos.

Além disso, os mecanismos neurofisiológicos estabelecidos são consistentes com a relação bifásica proposta entre a amígdala e o hipocampo. Um mecanismo candidato poderia ser análogo ao sistema Renshaw no corno anterior da medula espinhal, que, de fato, forneceu um modelo inicial para a eletrofisiologia do hipocampo.

As células de Renshaw são interneurônios inibitórios encontrados na substância cinzenta da medula espinhal e estão associados de duas maneiras com um neurônio motor alfa.

- Eles recebem um colateral excitatório do axônio do neurônio alfa à medida que emergem da raiz motora e, portanto, são "mantidos informados" de quão vigorosamente esse neurônio está disparando.
- Eles enviam um axônio inibitório para fazer sinapse com o corpo celular do neurônio alfa inicial e/ou um neurônio motor alfa do mesmo grupo motor.

Desta forma, a ação da célula de Renshaw representa um mecanismo de feedback negativo. Uma célula de Renshaw pode

ser suprida por mais de um neurônio motor alfa colateral e pode fazer sinapse em múltiplos neurônios motores.



Nesse sistema, a estimulação elétrica de baixa frequência dos neurônios pré-sinápticos provoca potenciais de ação pós-sinápticos, enquanto a estimulação de alta frequência resulta na supressão da atividade pós-sináptica. A relação bifásica entre frequência e resposta é explicada pela interposição de um interneurônio inibitório entre o neurônio pré e pós-sináptico. O interneurônio funciona em um feedforward disináptico ou em um circuito de feedback colateral recorrente ativado por estimulação pré-sináptica. A resposta bifásica ocorre por dois motivos.

Primeiro, a excitação induzida pelo neurônio pré-sináptico é monossináptica e, portanto, precede a inibição, que é dissináptica. Em segundo lugar, a duração do potencial pós-sináptico excitatório (EPSP, do inglês Excitatory Postsynaptic Potential) é significativamente menor do que a do potencial pós-sináptico inibitório (IPSP, do inglês Inhibitory Postsynaptic Potential). Consequentemente, na estimulação de baixa frequência, os EPSPs sequenciais resultam em ativação consistente do neurônio

pós-sináptico porque a estimulação ocorre lentamente o suficiente para permitir a recuperação pós-sináptica dos IPSPs de longa duração que seguem a excitação.

À medida que a frequência da estimulação pré-sináptica aumenta, os IPSPs de maior duração se fundem aditivamente, sobrecarregando os EPSPs de menor duração e suprimindo a atividade no neurônio pós-sináptico.

De fato, foi demonstrado experimentalmente, no gato, por exemplo, que a estimulação elétrica de baixa frequência da amígdala provoca excitação pós-sináptica no hipocampo, que se converte em inibição em frequências mais altas de estimulação.

Várias observações, além das discutidas acima, com relação ao TEPT e aos experimentos de memória, são consistentes com as previsões deste modelo. Um papel independente para a consolidação da memória emocional pela amígdala é sugerido por experimentos nos quais indivíduos com deficiência neurológica recordam informações que despertam emoções na aparente ausência de envolvimento do hipocampo.

Além disso, foi relatado que fenômenos de reexperiência cognitiva, incluindo sonhos e representações de vigília, seguem-se a eventos emocionalmente traumáticos para os quais a memória episódica do trauma não foi consolidada por causa da cabeça fechada ou lesão cerebral anóxica. Essas observações clínicas de TEPT com amnésia neurogênica são consistentes com uma teoria na qual a consolidação hipocampal de estímulos traumáticos é desnecessária para o desenvolvimento de TEPT.

Implicações para pesquisa e tratamento

Investigações laboratoriais da relação entre intensificação da memória e amnésia fornecem uma base para um modelo neurobiológico dos fenômenos de memória cognitiva do TEPT. Eles também sugerem um paradigma que permitiria o tipo de manipulação experimental necessária para testar hipóteses sobre os processos neurofisiológicos propostos. Em particular, o procedimento de von Restorff permite variação precisa nos parâmetros (intensidade, duração, valência emocional, modalidade sensorial) do estímulo crítico²⁹ e é passível de manipulações farmacológicas que são críticas para elucidar mecanismos neurofisiológicos. Além disso, como o paradigma de von Restorff é uma metodologia benigna que não envolve medo condicionado, ele permite a investigação de potenciais mecanismos neurobiológicos subjacentes ao TEPT em populações humanas clínicas e não clínicas.

A supressão farmacológica seletiva da amígdala e do hipocampo em seres humanos não clínicos pode ajudar a estabelecer o papel dessas estruturas na intensificação da memória e na amnésia.

Um ponto de partida razoável seria usar o paradigma de von Restorff para investigar previsões do modelo de memória de material emocional e neutro pela manipulação da interação da

amígdala e do hipocampo, conforme postulado esquematicamente na figura acima. A inativação farmacológica seletiva do hipocampo ou da amígdala, em conjunto com a ressonância magnética funcional, poderia ser usada para analisar a atividade dessas estruturas durante a exposição a estímulos de intensidade variável. A análise correlacional poderia então testar as relações previstas da ativação da amígdala com a intensificação e diminuição da memória em vários níveis de intensidade de um estímulo crítico.

Os tratamentos propostos para TEPT com base no modelo de condicionamento do medo naturalmente se concentraram na prevenção

ou extinguir respostas de medo condicionadas.

As abordagens de tratamento destinadas à supressão farmacológica da atividade da amígdala próximo ao momento da exposição ao trauma, na tentativa de mitigar o condicionamento do medo, têm sido marginalmente eficazes. Esperamos que o modelo proposto, que se afigura mais condizente com a verdadeira complexidade desta realidade muitas vezes profundamente incapacitante

transtorno clínico, pode contribuir para o desenvolvimento de abordagens de tratamento cada vez mais eficazes.

O modelo proposto não representa uma descrição abrangente da etiologia do TEPT ou das razões pelas quais a exposição ao trauma resulta no desenvolvimento de TEPT em alguns indivíduos e não em outros. Quer o modelo em sua forma atual resista ou

não ao escrutínio empírico, essas e outras questões difíceis precisam ser abordadas em trabalhos futuros.

Uma área que requer mais estudos envolve a investigação das interações da amígdala e do hipocampo com regiões do córtex pré-frontal sob condições de estimulação emocional. Existem extensas conexões recíprocas entre o córtex pré-frontal medial e orbital e a amígdala, e trabalhos experimentais mostraram que o córtex pré-frontal pode exercer controle inibitório sobre a atividade da amígdala.

Além disso, efeitos comportamentais específicos da disfunção pré-frontal, demonstrados em animais e humanos, são consistentes com a noção de que o córtex pré-frontal medial pode regular a função da amígdala associada ao aprendizado emocional. Esses achados sugerem que a integridade da região pré-frontal pode ser um fator que determina o nível de vulnerabilidade para o desenvolvimento de TEPT e que o córtex pré-frontal pode ser um alvo potencial para intervenção terapêutica.



Capítulo 3

Resumo e Direções Futuras

A literatura resumida aqui fornece forte suporte para o processamento privilegiado de informações carregadas de emoção no TEPT. Uma questão chave é se a informação emocional facilita ou interfere no processamento cognitivo. Em outras palavras, o TEPT confere vantagens no desempenho cognitivo, visto que os estímulos emocionais costumam ser processados com maior eficiência do que os estímulos neutros? Ao longo de diferentes paradigmas de estudo, parece haver uma compensação no desempenho cognitivo, conforme preveem os modelos cognitivos de TEPT; embora a aprendizagem do medo, o priming perceptivo e a memória de recordação para itens negativos às vezes sejam aprimorados no TEPT, essa vantagem ocorre às custas do processamento de outros tipos de informação. Por exemplo, informações emocionais irrelevantes para a tarefa retardam o processamento de atividades direcionadas a objetivos e interferem na memória e no aprendizado de informações neutras. Além disso, o aprendizado de extinção e o aprendizado de dicas de segurança geralmente são prejudicados, a memória para informações específicas e detalhadas costuma ser ruim e os pacientes com TEPT podem

ser mais propensos a se lembrar falsamente de novas informações. Déficits no controle cognitivo e na regulação emocional podem ser exacerbados pelo impacto da emoção na função cognitiva.

Estudos de neuroimagem descobriram várias regiões-chave do cérebro que podem estar por trás dos efeitos de viés emocional observados no TEPT. Através dos estudos, a atividade parece estar alterada no córtex cingulado anterior, vmPFC, amígdala, hipocampo, ínsula e córtex pré-frontal lateral. Descobertas de metanálises quantitativas dos correlatos neurais do TEPT confirmaram a importância dessas regiões no TEPT. Uma meta-análise recente de estudos de imagem no TEPT mostrou que a amígdala e o ACC médio são hiperativos, enquanto o córtex pré-frontal lateral e medial é hipoativo no TEPT para estímulos emocionais negativos versus estímulos neutros. Um modelo de neurocircuito de TEPT postula que a disfunção do córtex pré-frontal vmPFC resulta em falha na inibição de uma amígdala hiperativa, levando a uma resposta de medo exagerada e aprendizagem prejudicada da extinção do medo. A disfunção do hipocampo pode estar relacionada ao comprometimento no processamento de informações contextuais (Hayes et al., 2011). O dACC, a ínsula anterior e a amígdala, entre outras regiões, compreendem uma suposta “rede de saliência” que processa informações de relevância pessoal e é hiperresponsiva em indivíduos com ansiedade. Os pesquisadores postularam que, no TEPT, a hiperresponsividade das regiões da rede de saliência e a hiporresponsividade em regiões putativas importantes para o

controle cognitivo e a memória de trabalho fundamentam uma maior distribuição de recursos de processamento em favor de estímulos potencialmente ameaçadores, mesmo quando informações neutras são relevantes para o objetivo.

Conforme revisado neste artigo, nossa compreensão das interações emoção-cognição no TEPT progrediu tremendamente nas últimas duas décadas e a pesquisa de neuroimagem identificou caminhos envolvidos no efeito da emoção na cognição. No entanto, uma série de questões-chave precisam ser examinadas para obter uma melhor compreensão de como a emoção afeta a função cognitiva no TEPT. Uma consideração importante é até que ponto as diferenças individuais e os fatores moderadores afetam o desenvolvimento do TEPT. Há alguma evidência de que déficits no processamento de sinais configurados e QI inferior precedem o desenvolvimento de TEPT.. Mais pesquisas são necessárias para determinar se o comprometimento em outros processos cognitivos precede a exposição ao trauma e, inversamente, até que ponto o controle cognitivo e a capacidade de regulação emocional antes da exposição ao trauma podem oferecer resiliência.

Atualmente, pouco se sabe sobre a neurobiologia do controle cognitivo no TEPT. Surpreendentemente, poucos estudos examinaram os correlatos neurais das tentativas deliberadas de controlar as emoções. Conforme revisado acima, existe atualmente apenas um estudo de neuroimagem investigando a regulação emocional no TEPT (New et al., 2009). Essa área precisa ser desenvolvida para examinar melhor se o

comprometimento no controle cognitivo das emoções é um fator de manutenção dos sintomas do TEPT e se as anormalidades neurais durante a regulação descendente da emoção representam um biomarcador útil para o diagnóstico do TEPT. Além disso, um exame mais aprofundado da interação entre as estruturas do lobo temporal medial e o córtex pré-frontal é necessário para entender melhor os processos de controle durante a codificação e recuperação da memória emocional. Em indivíduos saudáveis, a atividade do córtex pré-frontal está associada à codificação semântica profunda que suporta uma melhor recordação de memórias emocionais, bem como a supressão de memórias aversivas que reduz a recordação. No entanto, pouco se sabe sobre até que ponto os pacientes com TEPT podem envolver regiões críticas do córtex pré-frontal para influenciar a memorização de estímulos emocionais.

Outra área emergente de pesquisa é o uso de terapias medicamentosas para manipular as interações emoção-cognição. Foi demonstrado que a norepinefrina aumenta a memória emocional, enquanto os bloqueadores dos receptores adrenérgicos, como o propranolol, comprometem o efeito intensificador que a excitação emocional tem sobre a memória. Os níveis de norepinefrina cerebrospinal estão elevados no TEPT crônico e pesquisas sobre a eficácia dos bloqueadores adrenérgicos na prevenção do TEPT estão em andamento. Embora os resultados preliminares não tenham fornecido fortes evidências para recomendar o uso de propranolol para a prevenção do TEPT (Pitman et al., 2002), mais pesquisas são

necessárias para determinar a precisão janelas de tempo em que tais terapias medicamentosas podem ser úteis. Além disso, pesquisas adicionais são necessárias para examinar se essas drogas afetam tipos específicos de memória (por exemplo, memória explícita versus memória implícita, memória autobiográfica versus memória para eventos negativos gerais, detalhes centrais versus periféricos).

Finalmente, uma área muito importante que é pouco estudada é a semelhança ou especificidade das alterações cognitivas no TEPT versus outras comorbidades, como depressão, traumatismo cranioencefálico e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Em muitos casos, anormalidades cognitivas são observadas em diferentes transtornos de humor e ansiedade. Por exemplo, a memória autobiográfica supergeneralizada também é uma característica de indivíduos diagnosticados com depressão. Embora muitos estudos de TEPT se concentrem nos sintomas baseados em medo e ansiedade, como hipervigilância, é possível que muitos desses déficits cognitivos estejam relacionados à disforia e às avaliações desadaptativas que são frequentemente observadas no TEPT. De fato, em reconhecimento a esses sintomas comuns, as mudanças propostas para o diagnóstico atual de TEPT para o DSM-V podem adicionar um quarto grupo de sintomas de “alterações negativas em cognições e humor”. Além disso, um movimento em direção à classificação dimensional dos sintomas que são compartilhados entre os transtornos está ganhando força. Portanto, é importante entender as semelhanças e diferenças nas interações emoção-cognição

entre o TEPT e outras comorbidades para melhor determinar a origem e os possíveis tratamentos para o TEPT.



Bibliografia consultada

A

AIKINS, D. E.; JOHNSON, D. C.; BORELLI, J. L.; KLEMANSKI, D. H.; MORRISSEY, P. M.; BENHAM, T. L.; *et al.* Thought suppression failures in combat PTSD: a cognitive load hypothesis. **Behav. Res. Ther.**, v. 47, p. 744-751, 2009.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)**. Washington DC: American Psychiatric Association. 2013.

AMIR, N.; MCNALLY, R. J.; WIEGARTZ, P. S. Implicit memory bias for threat in post-traumatic stress disorder. **Cognit. Ther. Res.**, v. 20, p. 625-635, 1996.

AUPPERLE, R. L.; ALLARD, C. B.; GRIMES, E. M.; SIMMONS, A. N.; FLAGAN, T.; BEHROOZNIA, M.; *et al.* Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 69, p. 360–371, 2012a.

AUPPERLE, R. L.; MELROSE, A. J.; STEIN, M. B.; PAULUS, M. P. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. **Neuropharmacology**, v. 62, p. 686-694, 2012b.

B

BAR-HAIM, Y.; HOLOSHITZ, Y.; ELDAR, S.; FRENKEL, T. I.; MULLER, D.; CHARNEY, D.S.; *et al.* Life-threatening danger and suppression of attention bias to threat. **Am. J. Psychiatry**, v. 167, p. 694-698, 2010.

BARDEEN, J. R.; ORCUTT, H. K. Attentional control as a moderator of the relationship between post traumatic stress symptoms and attentional threat bias. **J. Anxiety Disord.**, v. 25, p. 1008-1018, 2011.

BEEVERS, C. G.; WELLS, T. T.; ELLIS, A. J.; MCGEARY, J. E. Association of the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with biased attention for emotional stimuli. **J. Abnorm. Psychol.**, v. 118, p. 670-681, 2009.

BREMNER, J. D.; VERMETTEN, E.; SCHMAHL, C.; VACCARINO, V.; VYTHILINGAM, M.; AFZAL, N.; *et al.* Positron

emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexualabuse-related post-traumatic stress disorder. **Psychol. Med.**, v. 35, pp. 791-806, 2005.

BROHAWN, K. H.; OFFRINGA, R.; PFAFF, D. L.; HUGHES, K. C.; SHIN, L. M. The neural correlates of emotional memory in posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 68, p. 1023-1030, 2010.

BRYANT, R. A.; FELMINGHAM, K. L.; FALCONER, E. M.; PE BENITO, L.; DOBSON-STONE, C.; PIERCE, K. D.; *et al.* Preliminary evidence of the short allele of the serotonin transporter gene predicting poor response to cognitive behavior therapy in posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 67, p. 1217-1219, 2010.

D

DETTERTMAN D. K.; ELLIS, N. R. Distinctiveness in short-term memory. *Psychonomic Science*, v. 22, p. 239-241, 1971.

DETTERRMAN D. K.; ELLIS, N. R. Determinants of induced amnesia in short-term memory. **J Exp Psychol**, v. 95:308-316, 1972.

DETTERRMAN, D. K. The von Restorff effect and induced amnesia: production by manipulation of sound intensity. **J Exp Psychol: Human Learning and Memory**, v. 1, p. 614-628, 1975.

DETTERRMAN, D. K. The retrieval hypothesis as an explanation of induced retrograde amnesia. **Q J Exp Psychol**, v. 28, p. 623-632, 1976.

DEVINENI, T.; BLANCHARD, E. B.; HICKLING, E. J.; BUCKLEY, T. C. Effect of psychological treatment on cognitive bias in motor vehicle accident-related posttraumatic stress disorder. **J. Anxiety Disord.**, v. 18, p. 211-231, 2004.

DICKIE, E.; BRUNET, A.; AKERIB, V.; ARMONY, J. An fMRI investigation of memory encoding in PTSD: influence of symptom severity. **Neuropsychologia**, v. 46, p. 1522-1531, 2008.

DOLCOS, F.; MCCARTHY, G. Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. **J. Neurosci.**, v. 26, p. 2072-2079, 2006.

DOLCOS, F.; IORDAN, A. D.; DOLCOS, S. Neural correlates of emotion-cognition interactions: a review of evidence from brain

imaging investigations. **J. Cogn. Psychol.**, v. 23, p. 669-694, 2011.

E

EASTERBROOK, J. A. The effect of emotion on cue utilization and the organization of behavior. **Psychol. Rev.**, v. 66, p. 183-201, 1959.

EL KHOURY-MALHAME, M.; LANTEAUME, L.; BEETZ, E. M.; ROQUES, J.; REYNAUD, E.; SAMUELIAN, J. C.; *et al.* Attentional bias in post-traumatic stress disorder diminishes after symptom amelioration. **Behav. Res. Ther.**, v. 49, p. 796-801, 2011a.

EL KHOURY-MALHAME, M.; REYNAUD, E.; SORIANO, A.; MICHAEL, K.; SALGADO-PINEDA, P.; ZENDJIDJIAN, X.; *et al.* Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. **Neuropsychologia**, v. 49, p. 1969-1973, 2011b.

ELMAN, I.; LOWEN, S.; FREDERICK, B. B.; CHI, W.; BECERRA, L.; PITMAN, R. K. Functional neuroimaging of reward circuitry responsivity to monetary gains and losses in posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 66, p. 1083-1090, 2009.

ELSESSER, K.; SARTORY, G.; TACKENBERG, A. Attention, heart rate, and startle response during exposure to trauma-relevant pictures: a comparison of recente trauma victims and patients with posttraumatic stress disorder. **J. Abnorm. Psychol.**, v. 113, p. 289-301, 2004.

ELSESSER, K.; SARTORY, G.; TACKENBERG, A. Initial symptoms and reactions to traumarelated stimuli and the development of posttraumatic stress disorder. **Depress. Anxiety**, v. 21, p. 61-70, 2005.

F

FANI, N.; BRADLEY-DAVINO, B.; RESSLER, K. J.; MCCLURE-TONE, E. B. Attention bias in adult survivors of childhood maltreatment with and without posttraumatic stress disorder. **Cognit. Ther. Res.**, v. 35, p. 57-67, 2011.

FANI, N.; TONE, E. B.; PHIFER, J.; NORRHOLM, S. D.; BRADLEY, B.; RESSLER, K. J.; *et al.* Attention bias toward threat is associated with exaggerated fear expression and impaired extinction in PTSD. **Psychol. Med.**, v. 42, p. 533-543, 2012.

FERRY, B.; ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J. L. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of longterm memory storage: a critical involvement of the amygdala. **Biol. Psychiatry**, v. 46, p. 1140-1152, 1999.

G

GIBB, B. E.; JOHNSON, A. L.; BENAS, J. S.; UHRLASS, D. J.; KNOPIK, V. S.; MCGEARY, J. E. Children's 5-HTTLPR genotype moderates the link between maternal criticism and attentional biases specifically for facial displays of anger. **Cogn. Emot.**, v. 25, p. 1104-1120, 2011.

H

HAYES, J. P.; LABAR, K. S.; MCCARTHY, G.; SELGRADE, E.; NASSER, J.; DOLCOS, F.; *et al.* Reduced hippocampal and amygdala activity predicts memory distortions for trauma reminders in combat-related PTSD. **J. Psychiatr. Res.**, v. 45, p. 660-669, 2011.

HAYES, J. P.; VANELZAKKER, M. B.; SHIN, L. M. Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 6, article 89, p. 1-14, 2012.

K

KESSLER, R. C.; SONNEGA, A.; BROMET, E.; HUGHES, M.; NELSON, C. B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 52, p. 1048-1060, 1995.

KLEIM, B.; EHRING, T.; EHLERS, A. Perceptual processing advantages for trauma-related visual cues in post-traumatic stress disorder. **Psychol. Med.**, v. 42, p. 173-181, 2012.

L

LAYTON, B.; KRIKORIAN, R. Memory mechanisms in Posttraumatic Stress Disorder. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 14, p. 254-261, 2002.

LEDOUX, J: **The emotional brain**. New York, Simon and Schuster. 1996.

LINNMAN, C.; ZEFFIRO, T. A.; PITMAN, R. K.; MILAD, M. R. An fMRI study of unconditioned responses in post-traumatic stress disorder. **Biol. Mood Anxiety Disord.**, v. 1, n. 8, 2011.

LITZ, B. T.; WEATHERS, F. W.; MONACO, V.; HERMAN, D. S.; WULFSOHN, M.; MARX, B.; *et al.* Attention, arousal, and memory in posttraumatic stress disorder. **J. Trauma. Stress**, v. 9, p. 497-520, 1996.

M

MACLEOD, C.; MATHEWS, A.; TATA, P. Attentional bias in emotional disorders. **J. Abnorm. Psychol.**, v. 95, p. 15-20, 1986.

MAZZA, M.; CATALUCCI, A.; MARIANO, M.; PINO, M. C.; TRIPALDI, S.; RONCONE, R.; *et al.* Neural correlates of automatic perceptual sensitivity to facial affect in posttraumatic stress disorder subjects who survived L'Aquila earthquake of April 6, 2009. **Brain Imaging Behav.**, v. 6, p. 374-386, 2012.

MCNALLY, R. J.; AMIR, N. Perceptual implicit memory for trauma-related information in post-traumatic stress disorder. **Cogn. Emot.**, v. 10, p. 551-556, 1996.

MCNALLY, R. J.; AMIR, N.; LIPKE, H. J. Subliminal processing of threat cues in posttraumatic stress disorder? **J. AnxietyDisord.**, v. 10, p. 115-128, 1996.

MCNALLY, R. J.; METZGER, L. J.; LASKO, N. B.; CLANCY, S. A.; PITMAN, R. K. Directed forgetting of trauma cues in adult survivors of childhood sexual abuse with and without posttraumatic stress disorder. **J. Abnorm. Psychol.**, v. 107, p. 596-601, 1998.

MICHAEL, T.; EHLERS, A. Enhanced perceptual priming for neutral stimuli occurring in a traumatic context: two experimental investigations. **Behav. Res. Ther.**, v. 45, p. 341-358, 2007.

MICKLEY-STEINMETZ, K. R.; SCOTT, L. A.; SMITH, D.; KENSINGER, E. A. The effects of trauma exposure and posttraumatic stress disorder (PTSD) on the emotion-induced memory tradeoff. **Front. Integr.Neurosci.**, v. 6, article 34, doi: 10.3389/fnint.2012.00034, 2012.

MILAD, M. R.; GOLD, A. L.; SHIN, L. M.; HANDWERGER, K.; LASKO, N.; ORR, S. P., *et al.* Neuroimaging correlates of impaired extinction memory in PTSD. **Biol. Psychiatry**, v. 63, 178S, 2008.

MILAD, M. R.; PITMAN, R. K.; ELLIS, C. B.; GOLD, A. L.; SHIN, L. M.; LASKO, N. B.; *et al.* Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 66, p. 1075-1082, 2009.

MOREY, R. A.; DOLCOS, F.; PETTY, C. M.; COOPER, D. A.; HAYES, J. P.; LABAR, K. S.; *et al.* The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. **J. Psychiatr. Res.**, v. 43, p. 809-817, 2009.

N

NADEL, L.; JACOBS, W. J. Traumatic memory is special. **Current Directions in Psychological Science**, v. 7, p. 154-157, 1998.

NEW, A. S.; FAN, J.; MURROUGH, J. W.; LIU, X.; LIEBMAN, R. E.; GUISE, K. G.; *et al.* A functional magnetic resonance imaging study of deliberate emotion regulation in resilience and

posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 66, p. 656-664, 2009.

P

PANNU-HAYES, J.; LABAR, K. S.; PETTY, C. M.; MCCARTHY, G.; MOREY, R. A. Alterations in the neural circuitry for emotion and attention associated with posttraumatic stress symptomatology. **Psychiatry Res.**, v. 172, p. 7-15, 2009.

PITMAN, R. K. Post-traumatic stress disorder, conditioning, and network theory. **Psychiat. Ann.**, v. 18, p. 182-189, 1988.

PITMAN, R. K.; SANDERS, K. M.; ZUSMAN, R. M.; HEALY, A. R.; CHEEMA, F.; LASKO, N. B.; *et al.* Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. **Biol. Psychiatry**, v. 51, p. 189-192, 2002.

PUTMAN, P.; HERMANS, E. J.; KOPPESCHAAR, H.; VAN SCHIJNDEL, A.; VAN HONK, J. A single administration of cortisol acutely reduces preconscious attention for fear in anxious young men. **Psychoneuroendocrino**, v. 32, p. 793-802, 2007.

R

ROEDIGER, H.; MCDERMOTT, K. Creating false memories: remembering words not presented in lists. **J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.**, v. 21, p. 803-814, 1995.

S

SAILER, U.; ROBINSON, S.; FISCHMEISTER, F. P. S.; KONIG, D.; OPPENAUER, C.; LUEGER-SCHUSTER, B.; *et al.* Altered reward processing in the nucleus accumbens and mesial prefrontal cortex of patients with posttraumatic stress disorder. **Neuropsychologia**, v. 46, p. 2836-2844, 2008.

SCHWEIZER, S.; DALGLEISH, T. Emotional working memory capacity in posttraumatic stress disorder (PTSD). **Behav. Res. Ther.**, v. 49, p. 498-504, 2011.

SHIN, L. M.; WHALEN, P. J.; PITMAN, R. K.; BUSH, G.; MACKLIN, M. L.; LASKO, N. B.; *et al.* An fMRI study of anterior

cingulate function in posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 50, p. 932-942, 2001.

SHIPHERD, J.; BECK, J. The role of thought suppression in posttraumatic stress disorder. **Behav. Ther.**, v. 36, p. 277-287, 2005.

SHIPHERD, J. C.; BECK, J. G. The effects of suppressing trauma-related thoughts on women with rape-related posttraumatic stress disorder. **Behav. Res. Ther.**, v. 37, p. 99-112, 1999.

SIMMONS, A. N.; PAULUS, M. P.; THORP, S. R.; MATTHEWS, S. C.; NORMAN, S. B.; STEIN, M. B. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. **Biol. Psychiatry**, v. 64, p. 681-690, 2008.

SUTHERLAND, K.; BRYANT, R. Autobiographical memory in posttraumatic stress disorder before and after treatment. **Behav. Res. Ther.**, v. 45, p. 2915-2923, 2007.

T

TAYLOR, F. B.; LOWE, K.; THOMPSON, C.; MCFALL, M. M.; PESKIND, E. R.; KANTER, E. D.; *et al.* Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilian trauma posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 59, p. 577-581, 2006.

TERR, L. C. Childhood traumas: an outline and overview. **Am. J. Psychiatry**, v. 148, p. 10-20, 1991.

TULVING, E. Retrograde amnesia in free recall. **Science**, v. 164, p. :88–90, 1969.

Z

ZOELLNER, L. A.; FOA, E. B.; BRIGIDI, B. D.; PRZEWORSKI, A. Are trauma victims susceptible to “false memories”? **J. Abnorm. Psychol.**, v. 109, p. 517-524, 2000.

ZOELLNER, L. A.; SACKS, M. B.; FOA, E. B. Directed forgetting following mood induction in chronic posttraumatic stress disorder patients. **J. Abnorm. Psychol.**, v. 112, p. 508–514, 2003.

ZWISSLER, B.; HAUSWALD, A.; KOESSLER, S.; ERTL, V.; PFEIFFER, A.; WOHRMANN, C.; *et al.* Memory control in post-

traumatic stress disorder: evidence from item method directed forgetting in civil war victims in Northern Uganda. **Psychol. Med.**, v. 1, p. 1-9, 2011.

W

WALD, I.; SHECHNER, T.; BITTON, S.; HOLOSHITZ, Y.; CHARNEY, D. S.; MULLER, D.; *et al.* Attention bias away from threat during life threatening danger predicts PTSD symptoms at one-year follow-up. **Depress. Anxiety**, v. 28, p. 406-411, 2011.

WEGNER, D. M.; SCHNEIDER, D. J.; CARTER, S. R.; WHITE, T. L. Paradoxical effects of thought suppression. **J. Pers. Soc. Psychol.**, v. 53, p. 5-13, 1987.

