

## Avanços na compreensão das bases neurais da regulação emocional – Revisão narrativa

Advances in the understanding of the neural basis of emotional regulation - A narrative review

Avances en la comprensión de las bases neurales de la regulación emocional - Una revisión narrativa

Recebido: 28/07/2024 | Revisado: 07/08/2024 | Aceitado: 08/08/2024 | Publicado: 12/08/2024

**Wellington dos Santos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9088-7511>

Instituto Médico Legal Nina Rodrigues, Brasil

E-mail: [welssilva@gmail.com](mailto:welssilva@gmail.com)

### Resumo

Regulação emocional é o uso de processos conscientes ou inconscientes que alteram a natureza, intensidade ou a duração das emoções. Emoções disfuncionais são parte nuclear da sintomatologia de transtornos mentais. Elas são uma grande fonte de sofrimento psíquico e o principal motivo de busca de ajuda em saúde mental. Regulação emocional é parte integrante de diferentes abordagens em psicoterapia e um maior conhecimento sobre os processos neurais envolvidos pode possibilitar o aperfeiçoamento de estratégias de tratamento. O presente artigo tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa da literatura que aborda os avanços na compreensão das bases neurais envolvidas em estratégias de regulação emocional. As emoções resultam da ativação de várias redes neurais em um trabalho conjunto e integrado. Essa rede inclui áreas que têm um papel de destaque como tálamo, amígdala, ínsula, estriado ventral, córtex pré-frontal medial, orbito frontal, somatossensorial, e cíngulo anterior. Estas áreas também estão envolvidas na regulação emocional seja como alvo ou como agentes de regulação. A reavaliação, que é a estratégia mais estudada, além de diminuir a atividade da amígdala, recruta regiões pré-frontais e parietais envolvidas em processos de controle cognitivo não afetivos, como inibição de resposta, troca de tarefas e memória de trabalho. A investigação neste campo com as novas abordagens de identificação de circuitos distintos por métodos optogenéticos e quimiogenéticos é bastante promissora. O aprofundamento do conhecimento destes processos tem o potencial de fornecer um ponto de convergência transteórico e transdiagnóstico em psicoterapia.

**Palavras-chave:** Regulação emocional; Terapia de reestruturação cognitiva; Afeto; Córtex pré-frontal; Tonsila do cerebelo.

### Abstract

Emotional regulation is the use of conscious or unconscious processes that alter the nature, intensity, or duration of emotions. Dysfunctional emotions are a core part of the symptomatology of mental disorders. They are a major source of psychological distress and the main reason for seeking help in mental health. Emotional regulation is an integral part of different approaches in psychotherapy, and greater knowledge about the neural processes involved can enable the improvement of treatment strategies. The aim of this article is to present a narrative review of the literature that addresses advances in understanding the neural bases involved in emotion regulation strategies. Emotions result from the activation of several neural networks in a joint and integrated work. This network includes areas that play a prominent role, such as the thalamus, amygdala, insula, ventral striatum, medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, somatosensory cortex, and anterior cingulate. These areas are also involved in emotional regulation either as a target or as agents of regulation. Reappraisal, which is the most studied strategy, in addition to decreasing amygdala activity, recruits prefrontal and parietal regions involved in non-affective cognitive control processes, such as response inhibition, task switching, and working memory. Research in this field with the new approaches of identifying distinct circuits by optogenetic and chemogenetic methods is quite promising. Deepening knowledge of these processes has the potential to provide a cross-theoretical and transdiagnostic point of convergence in psychotherapy.

**Keywords:** Emotional regulation; Cognitive restructuring; Affect; Prefrontal cortex; Amygdala.

### Resumen

La regulación emocional es el uso de procesos conscientes o inconscientes que alteran la naturaleza, intensidad o duración de las emociones. Las emociones disfuncionales son una parte central de la sintomatología de los trastornos mentales. Son una gran fuente de sufrimiento psíquico y la principal razón de búsqueda de ayuda en salud mental. La regulación emocional es parte integral de diferentes enfoques en psicoterapia, y un mayor conocimiento sobre los procesos neuronales involucrados puede permitir la mejora de las estrategias de tratamiento. El objetivo de este

artículo es presentar una revisión narrativa de la literatura que aborda los avances en la comprensión de las bases neurales implicadas en las estrategias de regulación de las emociones. Las emociones resultan de la activación de varias redes neuronales en un trabajo conjunto e integrado. Esta red incluye áreas que juegan un papel destacado, como el tálamo, la amígdala, la ínsula, el estriado ventral, la corteza prefrontal medial, la orbitofrontal, la somatosensorial y el cíngulo anterior. Estas áreas también están involucradas en la regulación emocional, ya sea como objetivo o como agentes de regulación. La reevaluación, que es la estrategia más estudiada, además de disminuir la actividad de la amígdala, recluta regiones prefrontales y parietales involucradas en procesos de control cognitivo no afectivo, como la inhibición de respuesta, el cambio de tareas y la memoria de trabajo. La investigación en este campo con los nuevos enfoques de identificación de circuitos distintos por métodos optogenéticos y quimiogenéticos es bastante prometedora. La profundización del conocimiento de estos procesos tiene el potencial de proporcionar un punto de convergencia transtórico y transdiagnóstico en psicoterapia.

**Palabras clave:** Regulación emocional; Reestructuración cognitiva; Afecto; Corteza pré-frontal; Amígdala del cerebelo.

## 1. Introdução

O conceito de emoção ainda é objeto de discussão entre pesquisadores deste campo (Adolphs et al., 2019). Porém, muitos concordam que a emoção pode ser compreendida como respostas a estímulos relevantes em termos motivacionais resultando em experiência afetiva, atividade fisiológica e comportamento (Mauss et al., 2005). Estas respostas têm um caráter adaptativo e de sobrevivência (Gazzaniga et al., 2019). No entanto, uma resposta emocional que se mostrou adaptativa no passado pode se tornar disfuncional em um novo contexto. Por outro lado, os humanos através da linguagem tem a possibilidade de formas de aprendizagem de respostas emocionais através de regras que descrevem contextos que o organismo nunca foi exposto e até contextos inexistentes ou falsos (Catania et al., 1982; Cameron et al., 2016). Por exemplo, uma criança pode desenvolver uma resposta fóbica disfuncional a entrar sozinha em um banheiro só de ouvir fantasias sobre a “temível loira do banheiro”. Emoções disfuncionais estão presentes nos transtornos de humor e ansiedade, bem como em vários transtornos de personalidade. Elas são uma grande fonte de sofrimento psíquico e o principal motivo de busca de ajuda aos serviços de saúde mental (Leahy, 2015).

A regulação da emoção, em um sentido amplo, é o uso de processos conscientes ou inconscientes que alteram a natureza, intensidade ou a duração das emoções (Gross, 2015). Regulação emocional é parte integrante de diferentes abordagens em psicoterapia (Hayes & Hofmann, 2018) e um maior conhecimento sobre os processos neurais envolvidos pode possibilitar o aperfeiçoamento de estratégias de tratamento.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre os avanços recentes na compreensão das bases neurais envolvidas em estratégias de regulação emocional.

## 2. Metodologia

Foi feito uma revisão narrativa da literatura com levantamento bibliográfico na base de dados do PubMed e Scielo, nos últimos 10 anos, associando o descritor “Regulação Emocional/Emotional Regulation” com o descritor “Neurobiologia/Neurobiology” por meio do operador booleano “AND”. Foram incluídos na revisão os artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, publicados entre 2014 e 2024, que abordassem o tema segundo os critérios selecionados na busca. Foram excluídos os estudos que não atendiam aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido, com exceção daqueles estudos seminais que definiram conceitos chave no campo.

Os temas revisados incluíram estratégias funcionais e disfuncionais de regulação emocional e foram subdivididos nos seguintes tópicos: reavaliação cognitiva, extinção, evitação, aceitação, pistas de segurança, e controle sobre estímulos

aversivos. Para melhor compreensão da evolução histórica das descobertas, o tema de controle de estímulos aversivos é apresentado em dois tópicos: o “desamparo aprendido” e o “circuito da esperança”.

### 3. Temas Revisados

#### Reavaliação cognitiva

As emoções resultam da ativação de várias redes neurais em um trabalho conjunto e integrado (Baratta & Maier, 2019). Essas redes incluem áreas que têm um papel de destaque como o tálamo, amígdala, ínsula, estriado ventral, córtex pré-frontal medial, orbito frontal, somatossensorial, e cingulado anterior (Gazzaniga et al., 2019). Estas áreas também estão envolvidas na regulação emocional seja como alvo ou como agentes de regulação (Silvers & Guassi Moreira, 2019).

A reavaliação cognitiva é a estratégia de regulação emocional mais estudada. Ela consiste basicamente em tentar reinterpretar uma situação para mudar seu impacto emocional. Esta reinterpretação envolve identificar e desafiar tipos específicos de padrões de interpretação disfuncionais como supergeneralização ou exagero, possibilitando adotar pensamentos alternativos, mais apropriados (Uusberg et al., 2019). A reavaliação cognitiva tem sido indicada para uma variedade de problemas de saúde mental, incluindo depressão nas suas variadas manifestações, transtornos de ansiedade, transtornos obsessivo-compulsivos, transtornos de stress pós-traumático, transtornos alimentares, adição e adaptação a problemas médicos, como dor crônica, câncer e diabetes (Hayes & Hofmann, 2018). Habilidades de reavaliação aprimoradas estão entre as metas de vários sistemas terapêuticos eficazes, especialmente a terapia racional emotiva de Albert Ellis, e a terapia cognitivo-comportamental de Aaron Beck (Uusberg et al., 2019).

Em termos de processos neurais, já está bem estabelecido que as estratégias de reavaliação cognitiva atuam diminuindo a atividade da amígdala (Buhle et al., 2014). Porém, a reavaliação cognitiva envolve também o recrutamento de regiões pré-frontais e parietais envolvidas em processos de controle cognitivo não afetivos, como inibição de resposta, troca de tarefas e memória de trabalho (Wager et al., 2005).

Na reavaliação, o córtex pré-frontal ventrolateral envia sinais para outras regiões pré-frontais e córtex parietal posterior, ajudando a direcionar a atenção e selecionar reavaliações da memória de trabalho (Cieslik et al., 2015). O córtex parietal posterior participa do controle de atenção e nas reavaliações que envolvem distanciamento emocional (Silvers & Guassi Moreira, 2019). O córtex pré-frontal ventrolateral permite escolher e inibir cognições e ações de acordo com os objetivos, e selecionar e implementar reavaliações (Cieslik et al., 2015). O córtex pré-frontal dorso medial está relacionado com a mentalização e outras cognições sociais, e monitoração do comportamento direcionado a metas (Denny et al., 2012).

O processo de inibição da amígdala pelo córtex ainda não é bem compreendido. Achados recentes mostraram que o acoplamento funcional entre o córtex orbito frontal direito e a amígdala basolateral foi associado a escores mais altos de uso de reavaliação espontânea. Assim, a modulação da atividade da amígdala basolateral pelo córtex orbito frontal pode ser necessária para alterar a resposta emocional durante a reavaliação espontânea (Gao et al., 2021).

Muitas pessoas com transtornos psicológicos apresentam capacidade de regulação normal em laboratório, porém lhes falta a habilidade de usá-las em suas vidas (Goldin et al., 2009).

Alguns fatores podem facilitar ou dificultar o uso de reavaliação cognitiva. O uso de reavaliação é mais frequente em uma fase mais tardia após o início da geração da emoção (Kalokerinos et al., 2017) quando a intensidade é mais baixa (Shafir et al., 2015). Reavaliação cognitiva também é mais utilizada em processos de geração de emoção “top-down” (em resposta a avaliações cognitivas de um evento) do que processos “bottom-up” (em resposta a propriedades perceptivas inerentemente emocionais do estímulo) (McRae et al., 2012). Uso de escitalopram em dose única (Outhred et al., 2015) e um estudo com estimulação não invasiva do córtex pré-frontal dorsolateral direito (Feeser et al., 2014) mostraram aumento do sucesso de

reavaliação cognitiva. Porém, fatores que prejudicam a cognição dependente do córtex pré-frontal como privação de sono e stress estão associados a menos sucesso na reavaliação (McRae & Gross, 2020).

### **Extinção**

Exposição como tentativa de extinção é a estratégia principal para regulação emocional de ansiedade disfuncional em humanos (Foa & McLean, 2016). Porém, respostas a estímulos condicionados que foram extintas não são estáveis, podendo retornar espontaneamente no decorrer do tempo e em contextos diferentes do processo de extinção (Goode & Maren, 2014). A resposta à ameaça medida após a extinção é altamente dependente da semelhança entre o contexto atual e o contexto em que a extinção ocorreu (Bouton et al., 2021). Estudos em modelos animais mostraram que a extinção bem-sucedida aumenta em função de quanto a memória emocional é bem representada (Khalaf et al., 2018).

Este é um problema na clínica. Uma vez que o objetivo principal do sistema de resposta a ameaças é a sobrevivência, o aprendizado associativo desse sistema tende para a generalização de respostas a estímulos que são semelhantes ao estímulo ameaçador original (Meyer et al., 2021). A associação ao estímulo ameaçador pode ser também por relação simbólica ou classe funcional nos casos das pistas verbais (Catania et al., 1982). Dessa forma, memórias de medo são rapidamente adquiridas e duradouras ao longo do tempo, enquanto as memórias de extinção são lentas para se formar e instáveis (Goode & Maren, 2014).

Por outro lado, a extinção do medo é mais incompleta entre os indivíduos com ansiedade (Haaker et al., 2015). E até metade dos indivíduos com transtornos de ansiedade não respondem satisfatoriamente à terapia cognitivo-comportamental que constitui o tratamento padrão para estes transtornos (Kaczurkin & Foa, 2015).

As áreas cerebrais envolvidas no processo de extinção incluem principalmente a amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo, e também o corpo estriado, substância cinzenta periaquedutal, núcleo paraventricular do tálamo e núcleo do leito da estria terminal (Meyer et al., 2021).

A região infra límbica do córtex pré-frontal medial é necessária para formar um traço de memória de extinção através de neurônios que se projetam para os núcleos basal e lateral da amígdala (Bloodgood et al., 2018). Estes neurônios tem sua excitabilidade diminuída após condicionamento do medo (Santini et al., 2008) e é restaurada após treino de extinção em camundongos (Bloodgood et al., 2018).

Na amígdala há dois grupos de células intercaladas situadas entre os núcleos basolateral e central que parecem contribuir para calibrar a resposta a ameaças. Os neurônios ventrais ficam mais responsivos à medida que a extinção progride, e sua ativação facilita a recuperação da extinção. A supressão deles interrompe tanto o aprendizado da extinção quanto a recuperação da extinção. Efeitos opostos foram observados nos neurônios dorsais (Hagihara et al., 2021).

Um circuito de recaída do medo envolvendo projeções do hipocampo ventral para a região infra límbica do córtex pré-frontal foi recentemente descoberto (Marek et al., 2018). Os autores ressaltam que embora a renovação do medo possa ser adaptativa em muitos casos, pode também interferir na eficácia de terapias cognitivo-comportamentais destinadas a limitar o medo após o trauma. Sendo assim, as sinapses do hipocampo ventral em interneurônios da região infra límbica podem ser um alvo único para intervenções terapêuticas destinadas a ampliar a generalização das memórias de extinção.

### **Evitação**

A evitação ativa envolve a execução de uma resposta para evitar um resultado aversivo (Manning et al., 2021). Ela é uma estratégia básica de enfrentamento de ameaça (Aldao et al., 2010).

A aprendizagem de evitação ativa é denominada “aprendizagem instrumental” na teoria dos “dois fatores” (Mowrer, 1951). Para esta teoria, a aprendizagem de evitação ativa ocorreria em duas fases distintas: Na primeira, um comportamento

respondente (reação emocional de medo) é gerado em resposta a um estímulo discriminativo associado a um evento aversivo. Na segunda fase, o organismo aprende a executar respostas de evitação ao estímulo discriminativo (comportamento operante), evitando que o resultado aversivo ocorra e isto reduz o medo. Esta redução do medo funcionaria como reforço negativo mantendo o comportamento evitativo.

Porém, a aquisição da aprendizagem de evitação ativa está associada a uma expressão reduzida de comportamentos associados ao medo (como congelamento) durante o estímulo aversivo (Manning et al., 2021). Essa redução do medo deveria diminuir o reforço negativo e também as respostas de esquiva, o que não ocorre (Fernando et al., 2014). Uma explicação alternativa é a de que todas as respostas de evitação são reações dependentes de estímulo, sendo então inflexíveis (Bolles, 1970).

LeDoux et al. (2017) no entanto, propõem que a evitação envolve uma sequência de três tipos distintos de aprendizagem, mediada por três circuitos neurais distintos: A primeira aprendizagem é um condicionamento clássico e resulta em comportamento estereotipado específico da espécie como o congelamento. O circuito inclui o núcleo lateral da amígdala onde é feita a associação entre os estímulos. O núcleo central da amígdala recebe projeções do núcleo lateral e através de projeções para a substância cinzenta periaquedutal mediadora da reação como o congelamento. A segunda aprendizagem é instrumental, com respostas de evitação aprendidas por seus resultados. Neste segundo circuito o núcleo lateral da amígdala projeta para o núcleo basal, que então envia projeções para o núcleo “accumbens”, que possibilita respostas aprendidas. A transição da fase Pavloviana para respostas de evitação depende de ativação da região infra límbica do córtex pré-frontal medial. Na terceira aprendizagem, a repetição prolongada da resposta aprendida torna-se uma resposta habitual de evitação, que são ações persistentes e insensíveis ao resultado. Esta fase é mediada pelo estriado dorsal e é independente da amígdala. Uma compreensão sobre possíveis formas de intervir no padrão de respostas automáticas habituais poderia ser um caminho para intervir em padrões de hábitos que se tornaram desadaptativos por mudança de contexto.

Estes circuitos da aprendizagem de evitação apresentam grande sobreposição com os neuro circuitos das respostas de aproximação (Schlund et al., 2011). Para um funcionamento adaptativo, é importante então um equilíbrio entre os sistemas neurais de aproximação de objetivos apetitivos e evitação de ameaças. Um desequilíbrio entre estes sistemas pode produzir formas patológicas de evitação.

Uma característica do padrão de resposta de evitação que favorece desenvolvimento de psicopatologia é sua resistência à extinção. Respostas de evitação funcionais em um contexto original podem se tornar disfuncionais quando o contexto muda e o organismo permanece com as mesmas respostas de esquiva. Em humanos, a aprendizagem de evitação ativa adquirida através de instrução verbal ou observacional são muito semelhantes à aprendizagem por experiência direta. Os circuitos neurais também são comuns aos três tipos de aprendizagem (Cameron et al., 2016). Na aprendizagem de evitação ativa por instrução verbal, pode ser que a resistência à extinção seja ainda maior, uma vez que o aprendiz não foi exposto às contingências naturais. Padrões rígidos de evitação ativa são mais prevalentes em distúrbios clínicos especialmente em indivíduos com ansiedade traço. Os processos neurais de reforçamento negativo vistos na evitação ativa são semelhantes aos que ocorrem na “esquiva experiencial” (Schlund et al., 2011).

A esquiva experiencial é uma estratégia de regulação emocional caracterizada por esforços para controlar ou evitar pensamentos, sentimentos e sensações corporais desagradáveis (Hayes & Hofmann, 2018). A esquiva experiencial pode ser adaptativa em certas circunstâncias. Porém, quando utilizada de forma rígida, ainda que ofereça alívio de curto prazo, costuma resultar em prejuízos psicológicos em longo prazo (Lewis & Loverich, 2019).

## **Aceitação**

Aceitação é uma forma de regulação emocional que consiste em experimentar pensamentos, emoções e sensações

fisiológicas no momento presente e observá-los de maneira não julgadora (Hayes & Hofmann, 2018). Ela é um dos constructos centrais da terapia de aceitação e compromisso e uma importante estratégia para lidar com a evitação experiencial com o objetivo de promover maior flexibilidade psicológica (Hayes & Hofmann, 2018). A aceitação, juntamente com a reavaliação cognitiva, é considerada entre as estratégias de regulação emocional mais adaptativas (Dixon et al., 2020).

Há poucos dados na literatura sobre os mecanismos neurais da regulação emocional (Hayes & Hofmann, 2018). Os poucos estudos de neuroimagem existentes, mostraram recrutamento de regiões reguladoras frontoparietais (Ellard et al., 2017; Dixon et al., 2020). Estes achados podem sugerir que a aceitação é uma estratégia executiva que afeta várias funções corticais e subcorticais, muito semelhante a outras estratégias regulatórias executivas como a reestruturação cognitiva (Hayes & Hofmann, 2018).

Apesar da aparente oposição de objetivos entre aceitação e reavaliação cognitiva, tem sido argumentado que as duas abordagens compartilham muitos pontos em comum. O uso de atenção plena em estratégias de aceitação poderia gerar reavaliação positiva ao interromper a avaliação e a reatividade automáticas. Este processo seria facilitado pelo distanciamento psicológica construído pelas práticas de atenção plena (Garland et al., 2015).

### **Sinais de segurança**

No aprendizado pavloviano, quando um estímulo neutro precede de maneira confiável uma ameaça, isso provoca o aprendizado excitatório da ameaça, manifestado por respostas de ameaça aumentadas ao estímulo anteriormente neutro. Do mesmo modo, se um estímulo precede de forma confiável a ausência de ameaça, isso leva a um aprendizado inibitório de resposta à ameaça, o que torna o estímulo neutro um sinal de segurança (Laing et al., 2021).

O modelo da aprendizagem de uma pista de segurança ou inibição condicionada pavloviana é também conhecido como discriminação de características negativas. Nesse modelo, um estímulo A recebe um reforço aversivo algumas vezes, mas nunca quando apresentado em conjunto com um estímulo B. Assim, após várias apresentações, o estímulo B deve se tornar um inibidor condicionado da resposta ao estímulo A (Christianson et al., 2012). Ao contrário de uma pista de ameaça que sofreu extinção, o sinal de segurança não esteve associado a ameaça. O aprendizado de segurança deficiente tem sido proposto como tendo um papel na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade (Grupe & Nitschke, 2013). Estudos de condicionamento do medo nos transtornos de ansiedade identificaram discriminação afetiva prejudicada entre pistas de perigo aprendidas e pistas de segurança aprendidas como um correlato de ansiedade clínica (Lissek et al., 2005). Discriminação afetiva refere-se à capacidade de exibir seletivamente o medo a situações perigosas e não o exibir em situações seguras.

Em um estudo com tarefa de medo condicionado foi encontrado níveis semelhantes de discriminação prejudicada ao estímulo condicionado em pessoas com transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de pânico. Porém tais deficiências tendem a persistir em uma sessão de treinamento subsequente apenas para pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (Cooper et al., 2018).

Em um experimento com ratos, o fornecimento de sinais de segurança como um sinal sonoro de cessação no final de cada série de choques incontroláveis mostrou proteção contra reações de passividade/ansiedade semelhante ao controle do giro da roda em choques escapáveis (Christianson et al., 2012).

Porém circuitos mediadores dos sinais de segurança são diferentes dos de detecção de controle. Os sinais de segurança não inibem a atividade dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe impedindo assim as reações de passividade/ansiedade (Maier & Seligman, 2016). O circuito para inibir a resposta a ameaças por sinais de segurança diverge também dos circuitos envolvidos na aprendizagem de extinção, que implica amplamente o córtex infra-límbico e o córtex pré-frontal ventro medial para a supressão do medo (Milad & Quirk, 2012).

Meyer et al. (2019) identificaram em estudos paralelos entre espécies, uma via que envolve o hipocampo ventral para

a atenuação de respostas de ameaça por meio de inibição condicionada por sinais de segurança. Este circuito envolve neurônios do hipocampo ventral que se projetam para o córtex pré-límbico em camundongos e para o córtex cingulado anterior em humanos. Foi observado também contribuições do corpo estriado para a redução das respostas da amígdala durante apresentações de dicas de segurança em um contexto de ameaça (Rogan et al., 2005).

Para o desenvolvimento de uma pista de segurança, o córtex insular posterior tem um papel principal (Christianson et al., 2011). Após o treinamento de segurança, o córtex infra límbico é importante para discriminar entre pistas sinalizando ameaça versus segurança (Sangha et al., 2014). O córtex orbito frontal ventrolateral também foi implicado na lembrança do significado da dica de segurança (Sarlitto et al., 2018).

A descoberta de um circuito próprio dos sinais de segurança capaz de inibir a resposta à ameaça aponta para um potencial uso na otimização de intervenções atuais para transtornos relacionados ao estresse e ansiedade (Meyer et al., 2019).

### **Controle sobre estímulos aversivos**

- “Desamparo aprendido”

Um experimento em cães que remonta à década de 60 produzia um resultado intrigante: Cães presos em uma rede recebiam uma série de 64 choques elétricos nas patas traseiras, cada choque anunciado por um som. Vinte e quatro horas depois, os cães eram colocados em uma caixa de transporte e deveriam aprender a escapar do choque, mas ao invés de tentarem escapar pulando uma pequena barreira, cerca de 70% deles “esperavam” passivamente o choque (Overmier & Leaf, 1965).

Seligman e Maier (1967) propuseram que o “desamparo” era cognitivo e que era aprendido. Que o animal deve “detectar” a falta de contingência e “esperar” que no futuro o choque seja independente de suas respostas. Eles replicaram o modelo de choques inescapáveis em roedores e observaram a reação dos animais em outros contextos que não a caixa de transporte. A passividade incluía redução de agressão, de domínio social, de ingestão de água e alimentos, e preferência reduzida por sabores doces. Havia também comportamentos que pareciam ser indicativos de ansiedade, como atenção exagerada a estímulos externos, condicionamento de medo potencializado, extinção lenta do medo, neofobia e exploração social juvenil reduzida (Maier & Seligman, 1976). Essa característica trans situacional desse suposto aprendizado do “desamparo”, em que os animais respondiam da mesma forma em ambientes diversos, apontava para uma forma de aprendizagem não associativa (Meyer et al., 2021).

Estudos posteriores indicaram que a passividade e a ansiedade aumentada que se seguem a estressores incontroláveis são reações padrão dos mamíferos à estimulação aversiva prolongada, e não um aprendizado (Maier & Seligman, 2016). Descobriu-se que as consequências comportamentais dos choques inevitáveis repetidos são devidas a uma ativação seletiva de neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe (Maswood et al., 1998). A grande e prolongada elevação de serotonina extracelular dentro do núcleo dorsal da rafe resulta em um período de sensibilização que dura cerca de três dias e produz as reações de passividade e ansiedade (Maier & Watkins, 2005). O hormônio liberador de corticotrofina tem um papel central nesse processo de sensibilização e prolongamento das reações. Esta estimulação no núcleo dorsal da rafe tende a inibir luta/fuga por meio de projeções para a substância cinzenta periaquedutal dorsal e potencializar medo/ansiedade por meio de projeções para a amígdala (Graeff et al., 1996).

- “Circuito da esperança”

Em um modelo de choque escapável, um rato recebe choques na cauda que cessam quando ele faz girar uma roda. Isto faz com que cesse também o choque para um outro rato que não tem controle sobre girar roda (choque inescapável) (Baratta &

Maier, 2019). Assim, os dois ratos acabam recebendo a mesma quantidade e duração de choques. A única diferença é que um deles tem controle comportamental sobre um elemento da situação que é a duração de cada um dos choques. Neste modelo, os ratos que tiveram controle sobre a duração dos choques, não apresentaram nenhuma das reações de passividade e ansiedade aumentada apresentadas pelos ratos que receberam choques inescapáveis (Meyer et al., 2021).

Além de evitar totalmente o impacto do stress recebido, a experiência de controle protegia o rato contra os comportamentos de passividade e ansiedade induzidas por futuros estressores incontroláveis que ocorriam até duas semanas depois e em diferentes ambientes, fenômeno denominado de “imunização comportamental” (Christianson et al., 2014).

O que ocorre a nível neural é que a presença de controle é detectada por um circuito envolvendo projeções da região pré-límbica do córtex pré-frontal ventromedial para o estriado medial dorsal e vice-versa. Neurônios pré-límbicos ativados pelo controle se projetam para o núcleo dorsal da rafe e inibem neurônios serotoninérgicos impedindo a ativação pela estimulação aversiva (Baratta & Maier, 2019). A ativação deste circuito produz também neuroplasticidade, de modo que mesmo a exposição posterior a choques inescapáveis façam com que ele iniba os neurônios da rafe, evitando as respostas de passividade e ansiedade (Christianson et al., 2014). Um outro efeito da detecção de controle no choque escapável é o retardamento do condicionamento do medo e facilitação da extinção do medo, e que depende da inibição do núcleo central da amígdala pelo córtex pré-frontal ventromedial (Baratta et al., 2008).

Assim, este circuito “top-down” que desce do córtex pré-frontal ventromedial até o núcleo dorsal da rafe e outras estruturas como a amígdala atua por aprendizado para inibir o padrão de reação de passividade e ansiedade dos mamíferos a eventos ruins prolongados (Maier & Seligman, 2016). Seligman (2006) pondera que a “esperança” consiste em grande parte no hábito de esperar que os eventos ruins futuros não sejam permanentes, globais e incontroláveis, mas sim temporários, locais e controláveis. O circuito que envolve o córtex pré-frontal ventromedial-núcleo da rafe dorsal poderia, então, ser visto como o “circuito da esperança” mediador de tais expectativas (Maier & Seligman, 2016). Poderia ser, também, a melhor defesa natural contra o desamparo.

#### **4. Considerações Finais**

Esta revisão mostra que as áreas que têm um papel de maior destaque na regulação emocional, sejam como alvo ou como agentes de regulação, incluem principalmente o córtex pré-frontal medial, parietal, orbito frontal e cíngulo anterior, ínsula, amígdala, hipocampo, estriado e tálamo. É aparente a grande superposição de sub-regiões cerebrais em diferentes tipos de regulação. Ao mesmo tempo, mostra um papel relevante de circuitos específicos em diferentes formas de regulação emocional como o córtex pré-frontal ventromedial e o núcleo da rafe em controle sobre estímulos aversivos e hipocampo ventral-córtex cíngulo anterior para inibição de respostas à ameaça através de sinais de segurança.

Na maioria das estratégias de regulação emocional há recrutamento de diferentes circuitos frontoparietais exercendo um controle inibitório de estruturas subcorticais, especialmente a amígdala. Então, poderíamos imaginar que o “circuito da esperança” mediador de expectativa de que eventos ruins futuros não sejam permanentes, globais e incontroláveis não esteja restrito ao circuito córtex pré-frontal ventromedial e núcleo da rafe dorsal como pensou Martin Seligman. Talvez uma certa percepção de controle possa emergir de outras estratégias de regulação emocional como a reavaliação cognitiva, a aceitação e pistas de segurança através do controle inibitório de estruturas subcorticais exercido por áreas corticais frontoparietais.

Assim, fatores como privação de sono e stress que prejudicam a cognição dependente do córtex pré-frontal, além da conhecida interferência na reavaliação cognitiva, poderiam talvez prejudicar também outras formas de estratégias de regulação emocional que envolvem o córtex pré-frontal como a aceitação e extinção.

É justo pensar que resiliência esteja associado a estratégias de “coping” mais ativas e habilidades de uso frequente de



estratégias de regulação emocional efetivas. Então, diferentes formas de regulação emocional podem ser necessárias para uma boa adaptação do organismo ao ambiente que o cerca. Controle comportamental tem se mostrado efetivo e protetor para lidar com ameaças em experimentos laboratoriais. Identificação eficaz de pistas de segurança em contextos não ameaçadores também pode ser importante. E a reavaliação cognitiva e aceitação, têm sido consideradas as estratégias de regulação emocional mais adaptativas.

Uma melhor compreensão das bases biológicas das estratégias de regulação emocional pode favorecer o desenvolvimento de formas mais eficazes de regulação emocional. Pode também oferecer uma base comum de compreensão entre diferentes abordagens teóricas facilitando o diálogo entre elas e se tornar um ponto de convergência transteórico e transdiagnóstico em psicoterapia.

Várias lacunas importantes no estágio atual do conhecimento aparecem nesta revisão e apontam para a necessidade de novos estudos em vários dos tópicos revisados: O processo de como ocorre a inibição da amígdala pelo córtex cerebral é uma questão importante; mais estudos sobre o circuito de recaída do medo (hipocampo ventral - região infra límbica do córtex pré-frontal) podem tornar possível novas intervenções para ampliar a generalização das memórias de extinção; uma melhor compreensão sobre os circuito dos sinais de segurança teriam um potencial de melhorar o tratamento para transtornos relacionados ao estresse e ansiedade; e estudos sobre intervenção para padrões de respostas automáticas evitativas habituais que se tornaram desadaptativas é uma outra fronteira promissora.

## Referências

- Adolphs, R., Mlodinow, L., & Barrett, L. F. (2019). What is an emotion? *Current Biology*, 29(20), R1060–R1064. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.09.008>
- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 217–237. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.004>
- Baratta, M. V., Lucero, T. R., Amat, J., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2008). Role of the ventral medial prefrontal cortex in mediating behavioral control-induced reduction of later conditioned fear. *Learning & Memory*, 15(2), 84–87. <https://doi.org/10.1101/lm.800308>
- Baratta, M. V., & Maier, S. F. (2019). New tools for understanding coping and resilience. *Neuroscience Letters*, 693, 54–57. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.049>
- Bloodgood, D. W., Sugam, J. A., Holmes, A., & Kash, T. L. (2018). Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala. *Translational Psychiatry*, 8(1), 60. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0106-x>
- Bolles, R. C. (1970). Species-specific defense reactions and avoidance learning. *Psychological Review*, 77(1), 32–48. <https://doi.org/10.1037/h0028589>
- Bouton, M. E., Maren, S., & McNally, G. P. (2021). Behavioral and neurobiological mechanisms of pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiological Reviews*, 101(2), 611–681. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2020>
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive Reappraisal of Emotion: A Meta-Analysis of Human Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981–2990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>
- Cameron, G., Roche, B., Schlund, M. W., & Dymond, S. (2016). Learned, instructed and observed pathways to fear and avoidance. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.06.003>
- Catania, A. C., Matthews, B. A., & Shimoff, E. (1982). INSTRUCTED VERSUS SHAPED HUMAN VERBAL BEHAVIOR: INTERACTIONS WITH NONVERBAL RESPONDING. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38(3), 233–248. <https://doi.org/10.1901/jeab.1982.38-233>
- Christianson, J. P., Fernando, A. B. P., Kazama, A. M., Jovanovic, T., Ostroff, L. E., & Sangha, S. (2012). Inhibition of Fear by Learned Safety Signals: A Mini-Symposium Review. *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14118–14124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-12.2012>
- Christianson, J. P., Flyer-Adams, J. G., Drugan, R. C., Amat, J., Daut, R. A., Foilb, A. R., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2014). Learned stressor resistance requires extracellular signal-regulated kinase in the prefrontal cortex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00348>
- Christianson, J. P., Jennings, J. H., Ragole, T., Flyer, J. G. N., Benison, A. M., Barth, D. S., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2011). Safety Signals Mitigate the Consequences of Uncontrollable Stress Via a Circuit Involving the Sensory Insular Cortex and Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Biological Psychiatry*, 70(5), 458–464. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.004>
- Cieslik, E. C., Mueller, V. I., Eickhoff, C. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2015). Three key regions for supervisory attentional control: Evidence from neuroimaging meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.003>

- Cooper, S. E., Grillon, C., & Lissek, S. (2018). Impaired discriminative fear conditioning during later training trials differentiates generalized anxiety disorder, but not panic disorder, from healthy control participants. *Comprehensive Psychiatry*, *85*, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.07.001>
- Denny, B. T., Kober, H., Wager, T. D., & Ochsner, K. N. (2012). A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Studies of Self- and Other Judgments Reveals a Spatial Gradient for Mentalizing in Medial Prefrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(8), 1742–1752. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00233](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00233)
- Dixon, M. L., Moodie, C. A., Goldin, P. R., Farb, N., Heimberg, R. G., & Gross, J. J. (2020). Emotion Regulation in Social Anxiety Disorder: Reappraisal and Acceptance of Negative Self-beliefs. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *5*(1), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.07.009>
- Ellard, K. K., Barlow, D. H., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli, J. D. E., & Deckersbach, T. (2017). Neural correlates of emotion acceptance vs worry or suppression in generalized anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *12*(6), 1009–1021. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx025>
- Feeser, M., Prehn, K., Kazzner, P., Mungee, A., & Bajbouj, M. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Cognitive Control During Emotion Regulation. *Brain Stimulation*, *7*(1), 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.006>
- Fernando, A. B. P., Urcelay, G. P., Mar, A. C., Dickinson, A., & Robbins, T. W. (2014). Safety signals as instrumental reinforcers during free-operant avoidance. *Learning & Memory*, *21*(9), 488–497. <https://doi.org/10.1101/lm.034603.114>
- Foa, E. B., & McLean, C. P. (2016). The Efficacy of Exposure Therapy for Anxiety-Related Disorders and Its Underlying Mechanisms: The Case of OCD and PTSD. *Annual Review of Clinical Psychology*, *12*(1), 1–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093533>
- Gao, W., Biswal, B., Chen, S., Wu, X., & Yuan, J. (2021). Functional coupling of the orbitofrontal cortex and the basolateral amygdala mediates the association between spontaneous reappraisal and emotional response. *NeuroImage*, *232*, 117918. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117918>
- Garland, E. L., Farb, N. A., R. Goldin, P., & Fredrickson, B. L. (2015). Mindfulness Broadens Awareness and Builds Eudaimonic Meaning: A Process Model of Mindful Positive Emotion Regulation. *Psychological Inquiry*, *26*(4), 293–314. <https://doi.org/10.1080/1047840X.2015.1064294>
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2019). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (Fifth edition). W.W. Norton & Company.
- Goldin, P. R., Manber, T., Hakimi, S., Canli, T., & Gross, J. J. (2009). Neural Bases of Social Anxiety Disorder: Emotional Reactivity and Cognitive Regulation During Social and Physical Threat. *Archives of General Psychiatry*, *66*(2), 170. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.525>
- Goode, T. D., & Maren, S. (2014). Animal Models of Fear Relapse. *ILAR Journal*, *55*(2), 246–258. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu008>
- Graeff, F. G., Guimarães, F. S., De Andrade, T. G. C. S., & Deakin, J. F. W. (1996). Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *54*(1), 129–141. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02135-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02135-3)
- Gross, J. J. (2015). Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychological Inquiry*, *26*(1), 1–26. <https://doi.org/10.1080/1047840X.2014.940781>
- Grupe, D. W., & Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: An integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(7), 488–501. <https://doi.org/10.1038/nrn3524>
- Haaker, J., Lonsdorf, T. B., Schumann, D., Menz, M., Brassens, S., Bunzeck, N., Gamer, M., & Kalisch, R. (2015). Deficient inhibitory processing in trait anxiety: Evidence from context-dependent fear learning, extinction recall and renewal. *Biological Psychology*, *111*, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.07.010>
- Hagihara, K. M., Bukalo, O., Zeller, M., Aksoy-Aksel, A., Karalis, N., Limoges, A., Rigg, T., Campbell, T., Mendez, A., Weinholtz, C., Mahn, M., Zweifel, L. S., Palmiter, R. D., Ehrlich, I., Lüthi, A., & Holmes, A. (2021). Intercalated amygdala clusters orchestrate a switch in fear state. *Nature*, *594*(7863), 403–407. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03593-1>
- Hayes, S. C., & Hofmann, S. G. (Eds.). (2018). *Process-based CBT: The science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy*, pg 330-340. New Harbinger Publications, Inc.
- Kaczurkin, A. N., & Foa, E. B. (2015). Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: An update on the empirical evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *17*(3), 337–346.
- Kalokerinos, E. K., Réisibois, M., Verduyn, P., & Kuppens, P. (2017). The temporal deployment of emotion regulation strategies during negative emotional episodes. *Emotion*, *17*(3), 450–458. <https://doi.org/10.1037/emo0000248>
- Khalaf, O., Resch, S., Dixsaut, L., Gorden, V., Glauser, L., & Gräff, J. (2018). Reactivation of recall-induced neurons contributes to remote fear memory attenuation. *Science*, *360*(6394), 1239–1242. <https://doi.org/10.1126/science.aas9875>
- Laing, P. A. F., Vervliet, B., Fullana, M. A., Savage, H. S., Davey, C. G., Felmingham, K. L., & Harrison, B. J. (2021). Characterizing human safety learning via Pavlovian conditioned inhibition. *Behaviour Research and Therapy*, *137*, 103800. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103800>
- Leahy, R. L. (2015). *Emotional schema therapy*, pg 10. The Guilford Press.
- LeDoux, J. E., Moscarello, J., Sears, R., & Campese, V. (2017). The birth, death and resurrection of avoidance: A reconceptualization of a troubled paradigm. *Molecular Psychiatry*, *22*(1), 24–36. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.166>
- Lewis, M. M., & Loverich, T. M. (2019). Measuring Experiential Avoidance and Posttraumatic Stress in Families. *Behavioral Sciences*, *9*(10), 104. <https://doi.org/10.3390/bs9100104>
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(11), 1391–1424. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>

- Maier, S. F., & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General*, 105(1), 3–46. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.105.1.3>
- Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological Review*, 123(4), 349–367. <https://doi.org/10.1037/rev0000033>
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Stressor controllability and learned helplessness: The roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 829–841. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.021>
- Manning, E. E., Bradfield, L. A., & Jordanova, M. D. (2021). Adaptive behaviour under conflict: Deconstructing extinction, reversal, and active avoidance learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 526–536. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.030>
- Marek, R., Jin, J., Goode, T. D., Giustino, T. F., Wang, Q., Acca, G. M., Holehonnur, R., Ploski, J. E., Fitzgerald, P. J., Lynagh, T., Lynch, J. W., Maren, S., & Sah, P. (2018). Hippocampus-driven feed-forward inhibition of the prefrontal cortex mediates relapse of extinguished fear. *Nature Neuroscience*, 21(3), 384–392. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0073-9>
- Maswood, S., Barter, J. E., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1998). Exposure to inescapable but not escapable shock increases extracellular levels of 5-HT in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Brain Research*, 783(1), 115–120. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01313-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01313-9)
- Mauss, I. B., Levenson, R. W., McCarter, L., Wilhelm, F. H., & Gross, J. J. (2005). The Tie That Binds? Coherence Among Emotion Experience, Behavior, and Physiology. *Emotion*, 5(2), 175–190. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.5.2.175>
- McRae, K., & Gross, J. J. (2020). Emotion regulation. *Emotion*, 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1037/emo0000703>
- McRae, K., Misra, S., Prasad, A. K., Pereira, S. C., & Gross, J. J. (2012). Bottom-up and top-down emotion generation: Implications for emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(3), 253–262. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq103>
- Meyer, H. C., Odrizola, P., Cohodes, E. M., Mandell, J. D., Li, A., Yang, R., Hall, B. S., Haberman, J. T., Zacharek, S. J., Liston, C., Lee, F. S., & Gee, D. G. (2019). Ventral hippocampus interacts with prelimbic cortex during inhibition of threat response via learned safety in both mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(52), 26970–26979. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910481116>
- Meyer, H. C., Sangha, S., Radley, J. J., LaLumiere, R. T., & Baratta, M. V. (2021). Environmental certainty influences the neural systems regulating responses to threat and stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 1037–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.014>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear Extinction as a Model for Translational Neuroscience: Ten Years of Progress. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Mowrer, O. H. (1951). Two-factor learning theory: Summary and comment. *Psychological Review*, 58(5), 350–354. <https://doi.org/10.1037/h0058956>
- Outhred, T., Das, P., Felmingham, K. L., Bryant, R. A., Nathan, P. J., Malhi, G. S., & Kemp, A. H. (2015). Facilitation of emotion regulation with a single dose of escitalopram: A randomized fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(3), 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.07.018>
- Overmier, J. B., & Leaf, R. C. (1965). Effects of discriminative Pavlovian fear conditioning upon previously or subsequently acquired avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60(2), 213–217. <https://doi.org/10.1037/h0022340>
- Rogan, M. T., Leon, K. S., Perez, D. L., & Kandel, E. R. (2005). Distinct Neural Signatures for Safety and Danger in the Amygdala and Striatum of the Mouse. *Neuron*, 46(2), 309–320. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.017>
- Sangha, S., Robinson, P. D., Greba, Q., Davies, D. A., & Howland, J. G. (2014). Alterations in Reward, Fear and Safety Cue Discrimination after Inactivation of the Rat Prelimbic and Infralimbic Cortices. *Neuropsychopharmacology*, 39(10), 2405–2413. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.89>
- Santini, E., Quirk, G. J., & Porter, J. T. (2008). Fear Conditioning and Extinction Differentially Modify the Intrinsic Excitability of Infralimbic Neurons. *Journal of Neuroscience*, 28(15), 4028–4036. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2623-07.2008>
- Sarlitto, M. C., Foilb, A. R., & Christianson, J. P. (2018). Inactivation of the Ventrolateral Orbitofrontal Cortex Impairs Flexible Use of Safety Signals. *Neuroscience*, 379, 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.037>
- Schlund, M. W., Magee, S., & Hudgins, C. D. (2011). Human avoidance and approach learning: Evidence for overlapping neural systems and experiential avoidance modulation of avoidance neurocircuitry. *Behavioural Brain Research*, 225(2), 437–448. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.054>
- Seligman, M. E., & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology*, 74(1), 1–9. <https://doi.org/10.1037/h0024514>
- Seligman, M. E. P. (2006). *Learned optimism: How to change your mind and your life* (1st Vintage Books ed). Vintage Books.
- Shafir, R., Schwartz, N., Blechert, J., & Sheppes, G. (2015). Emotional intensity influences pre-implementation and implementation of distraction and reappraisal. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(10), 1329–1337. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv022>
- Silvers, J. A., & Guassi Moreira, J. F. (2019). Capacity and tendency: A neuroscientific framework for the study of emotion regulation. *Neuroscience Letters*, 693, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.017>
- Uusberg, A., Taxer, J. L., Yih, J., Uusberg, H., & Gross, J. J. (2019). Reappraising Reappraisal. *Emotion Review*, 11(4), 267–282. <https://doi.org/10.1177/1754073919862617>
- Wager, T. D., Sylvester, C.-Y. C., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *NeuroImage*, 27(2), 323–340. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.054>