O que é Ciência?

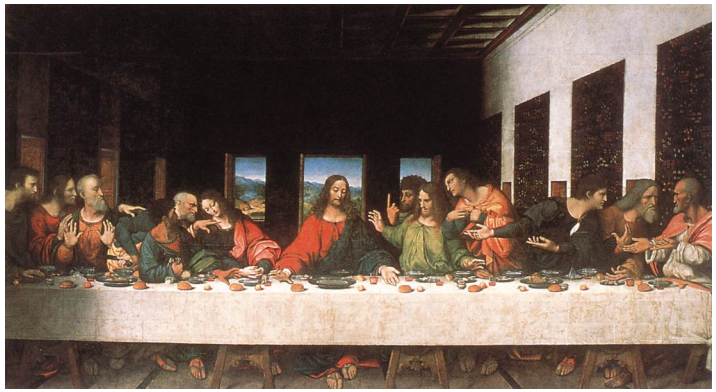
A Ciência é mais do que um conjunto de conhecimentos, é uma forma de pensar

Carl Sagan

Ciência:

1. Forma de ver e explicar o mundo

Giotto



da Vinci

Blake

Dali

2. Utiliza o método científico

A Ciência não procura apenas descrever os fenômenos, mas também explicá-los

Ex: Babilônicos X Gregos

<u>Babilônicos:</u>

Cálculos abstratos para prever a posição dos astros

↓

Sumarizava os fatos

↓

Astrologia

<u>Eudoxus e Aristóteles</u>

Teoria das esferas

↓

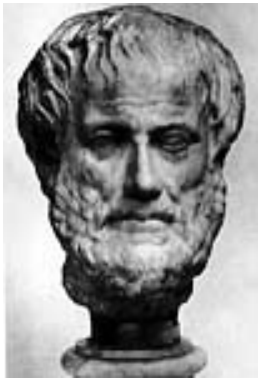
Tanto sumarizava os fatos quanto procurava explicá-los

↓

Se desenvolveu nas idéias modernas sobre o universo

Pesquisa científica: Formas de raciocínio

Aristóteles (384-322 AC): raciocínio dedutivo (silogismo)



Premissa maior: Todos estudantes vão à escola regularmente

Premissa menor: João é um estudante

Conclusão: João vai a escola regularmente

Francis Bacon (1561-1626): raciocínio indutivo

Premissa maior: João, Maria e José vão à escola regularmente

Premissa menor: João, Maria e José tem boas notas

Conclusão: Ir à escola regularmente resulta em boas notas

Baseado em Heffner CL. Research Methods, 2004

Ciência: combina os poderes do raciocínio dedutivo e indutivo no que é chamado **<u>Método Científico</u>**

Galileu: ***propõe hipóteses e as submete a prova experimental***

John Dewey: Método científico

(1859-1952)

1. Identificar e definir o problema
2. Determinar a hipótese
3. Coletar e analisar os dados
4. Formular conclusões
5. Aplicar as conclusões às hipóteses originais

Raciocínio dedutivo

Raciocínio indutivo

Baseado em Heffner CL. Research Methods, 2004

Teorias e hipóteses

Teoria: Conjunto organizado de princípios ou regras que visam descrever e explicar um certo conjunto de fatos

Hipótese: asserção escrita de forma clara e concisa sobre o que você pensa irá acontecer no seu projeto

Relacionada à teoria, mas:

1. Contém variáveis operacionalmente definidas
2. É apresentada sob uma forma testável

O que é uma teoria científica?

Teoria científica

1. comprovável (“falsificável”)

K. Popper: uma teoria científica será sempre conjectural e provisória

(“a verdade é inalcançável, todavia podemos nos aproximar dela por tentativas”)

2. Baseado em conhecimento científico prévio

“Quando nós propomos uma teoria científica geral, a única coisa que podemos estar certos é que – falando em termos absolutos – todas estas teorias são falsas. Elas nada mais são do que verdades parciais e provisórias de que necessitamos, como degraus para descansar, para avançar nossa investigação”

Claude Bernard, 1865

Apresentação de seminário: artigo científico original: <u>o quê apresentar</u>

<u>Título, revista, autores e filiação</u>:
Effects of cerim on glistening of the 4th ventricle
Bush W, Blair T, Dept. of Dummy People, Univ. of Non-Sapienza.
J. Abobrinhas 1:23-24, 2004

<u>1. Introdução: evidências que suportam a(s) hipótese(s) a ser(em) testada(s):</u>
As ceras são usadas para dar brilho a diferentes assoalhos.
O quarto ventrículo possui um assoalho.
O ouvido médio produz cera.
O cerim é uma nova droga que inibe a formação de cera do ouvido médio.

<u>2. Hipótese(s) a ser(em) testada(s) ou o problema a ser investigado</u>:
O brilho do assoalho do quarto ventrículo depende da formação da cera do ouvido médio.
(Obs. A hipótese a ser testada <u>não é</u> investigar o "papel" da cera do ouvido médio no brilho do assoalho do quarto ventrículo. Este seria um objetivo geral do projeto)

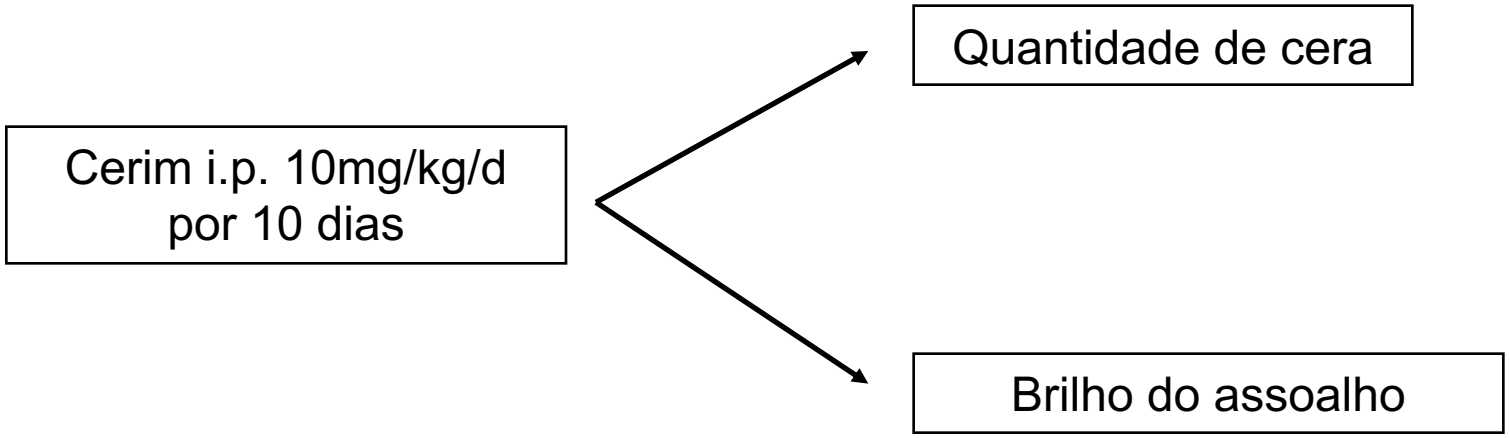
Apresentação de seminário: artigo científico original

<u>3. Métodos a serem empregados para testar as hipóteses (usar esquemas, se possível)</u>:

Administração i.p. de cerim (inibidor seletivo da formação de cera do ouvido médio) a ratos.

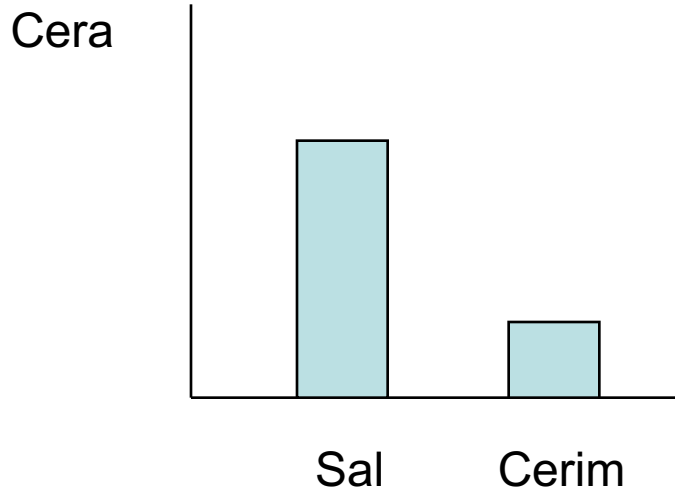
Medida da quantidade de cera no ouvido médio.

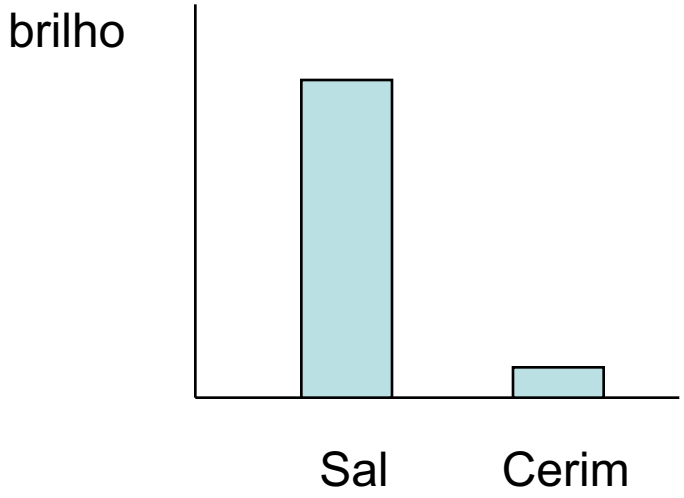
Medida do brilho do assoalho do quarto ventrículo



4. Resultados obtidos (mostrar resultados com gráficos, figuras e/ou tabelas originais):

Os resultados mostraram que o uso de cerim diminuiu significativamente a quantidade de cera no ouvido médio e o brilho do assoalho do quarto ventrículo.





5. Conclusões (a audiência deve ser capaz de formulá-las):

Os resultados obtidos são compatíveis com a hipótese original de que o brilho do assoalho do quarto ventrículo depende da cera do ouvido médio

(obs. Eles não "provam" a hipótese, mas sim são compatíveis com ela. Do ponto de vista filosófico, muitos defendem que para "provar" uma hipótese ou uma teoria seria necessário esgotar todos os testes experimentais possíveis. Como isto não é conhecido, a priori, é preferível evitar tal termo)

Dicas: recursos audio-visuais

a. Figuras simples com letras grandes

b. Aponte exatamente para o que é importante

c. Sem pressa

d. Defina primeiro os eixos

e. Sem falso “suspense”

f. Cuidado com o data-show

Cuidado com o contraste

- **quadro-negro também pode ser muito útil**
- **LETRAS MAIÚSCULAS SÃO <u>PIORES</u> DE LER, ASSIM COMO LETRAS MUITO "ENFEITADAS"**

A Neurobiologia da Ansiedade

"Goethe's Der Erlkönig" *Lili Bernard (detalhe)*

Prof. Francisco Silveira Guimarães

Dept. Farmacologia
FMRP-USP

- Ansiedade: do grego, *Anshein* (estrangular, oprimir, sufocar)

- Pânico: relacionado ao deus grego *Pan*

- Fobia: relacionado ao deus grego *Phobos*

Origem dos 42 autores dos 22 Capítulos:

EUA: 18

Reino Unido: 6

Brasil: 5 (4 capítulos)

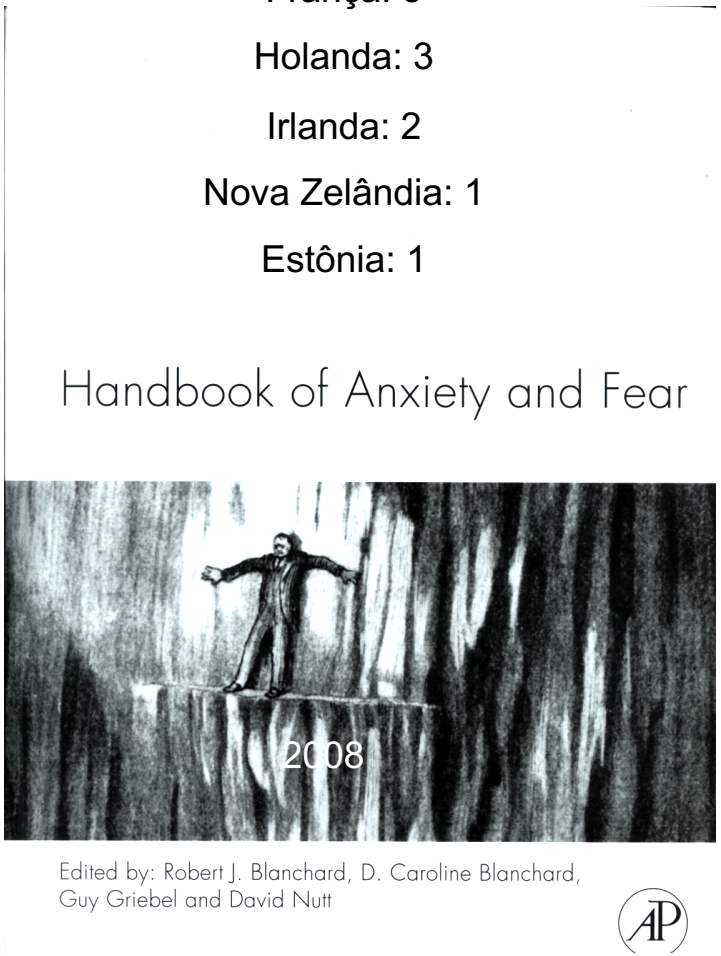
França: 3

Holanda: 3

Irlanda: 2

Nova Zelândia: 1

Estônia: 1



Newton S. Canteras

Frederico Guilherme Graeff

Antonio Pádua Carobrez

Hélio Zangrossi Jr.

Francisco Silveira Guimarães

- Animais que não o Homem também apresentam emoções manifestadas por meio de expressões

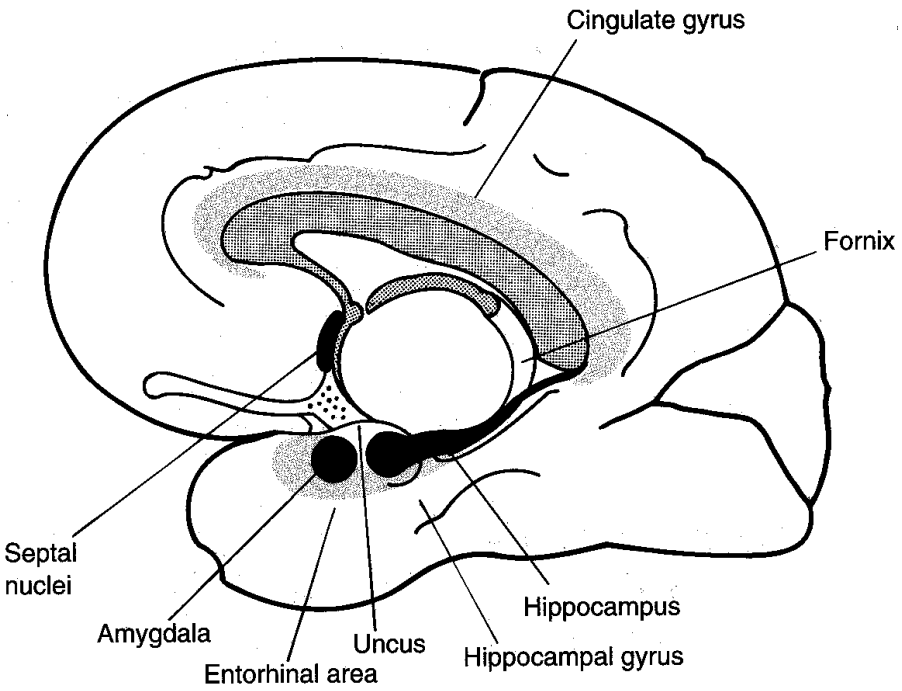
<u>The Expression of the Emotions in Man and Animals</u>

Charles Darwin, 1872

Semelhança entre expressões emocionais: muitas são inatas e herdadas de ancestrais primitivos

<u>Presuposto básico</u>: As bases biológicas da ansiedade humana encontram-se nas reações defensivas que os animais mais primitivos apresentam frente a estímulos ameaçadores

Cérebro e emoções

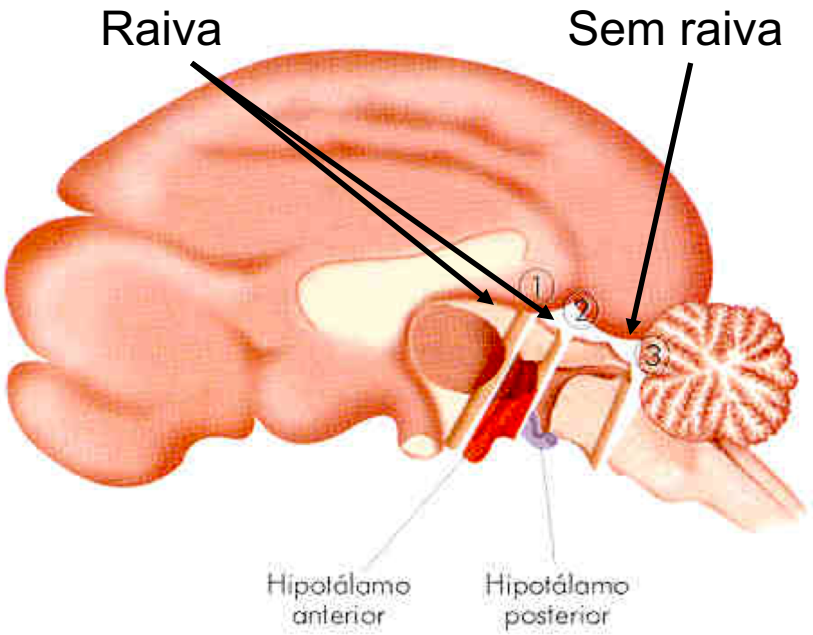


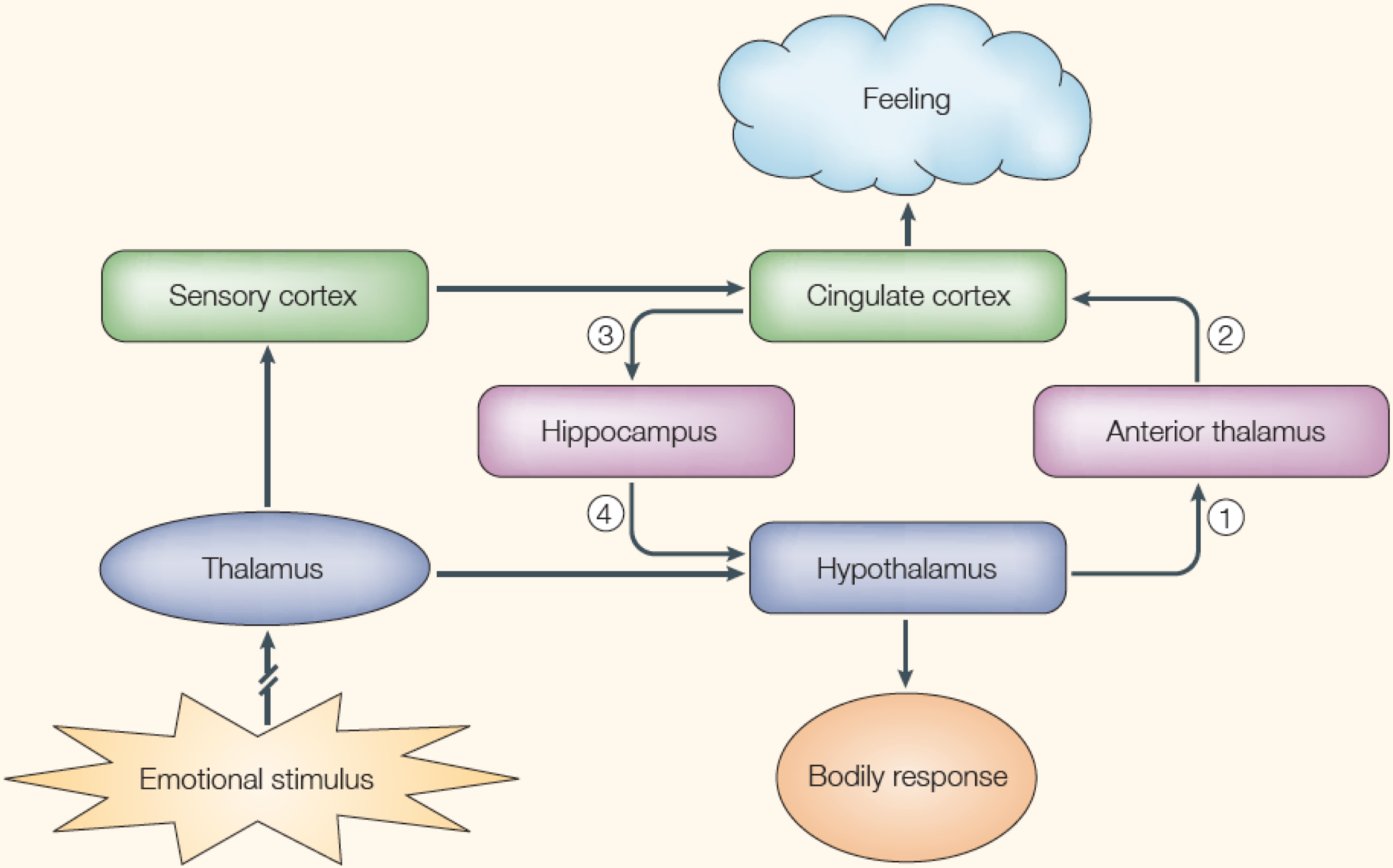
- Broca (1878): “grande lobo límbico”

•Cannon (1925) e Bard (1928): “sham rage”

-Hipotálamo: expressão emocional

-Córtex: experiência emocional





- **Papez (1937) : Possíveis conecções que ligariam funções emocionais: <u>Circuito de Papez</u>**

Klüver e Bucy (1937): Remoção do lobo temporal e "cegueira psíquica"

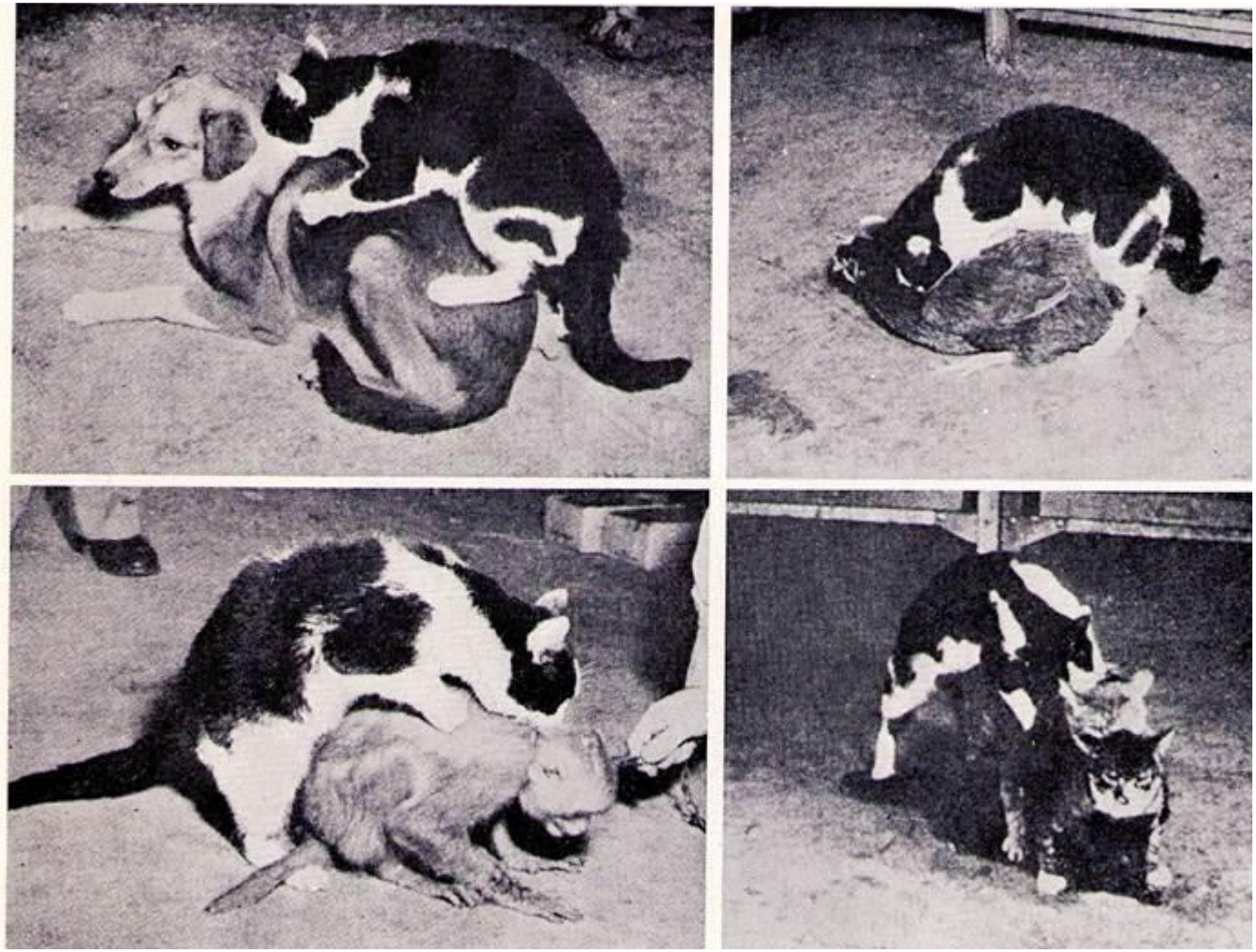
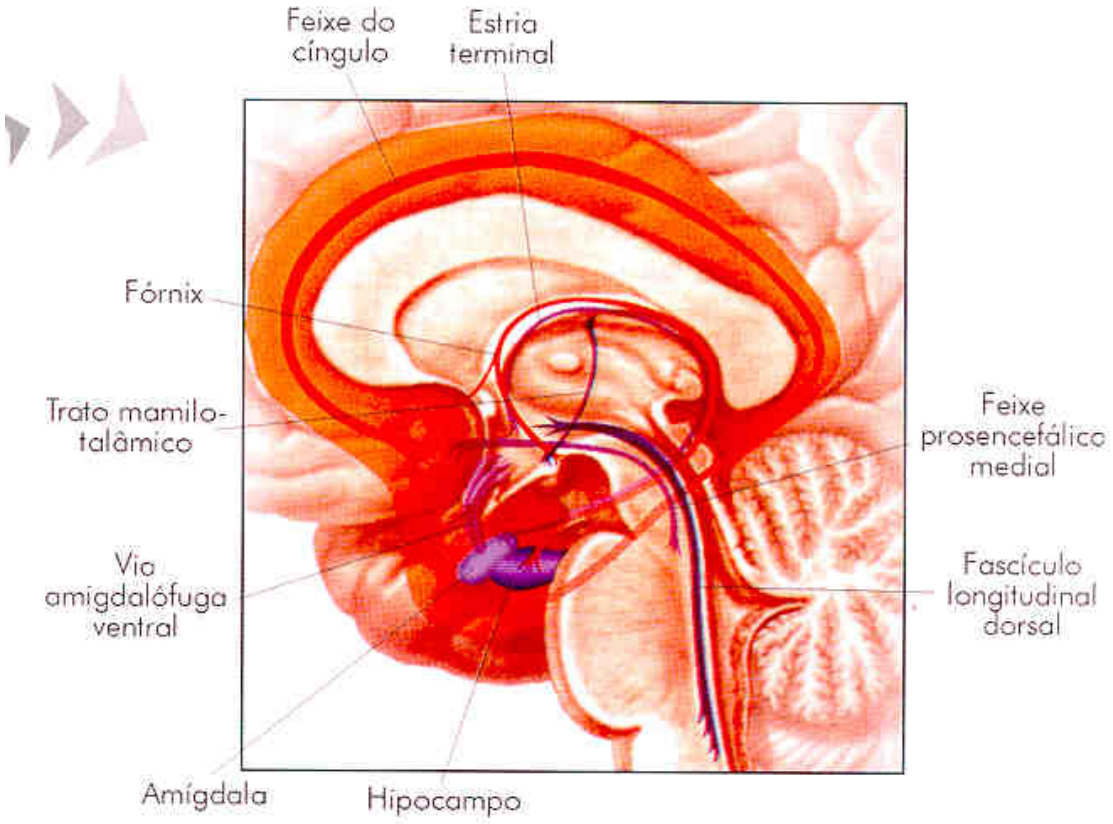


Fig. 1. A recent interpretation of MacLean's triune brain emphasizing the reptilian brain (hindbrain), the paleomammalian brain (limbic system) and neomammalian brain (neocortex). Because MacLean emphasized the role of the maternal–infant relationship, the brain is situated inside a maternal squirrel monkey, a species that MacLean used extensively in his neuroethological research (artwork by Jacqueline Berry, design by Kelly Lambert).

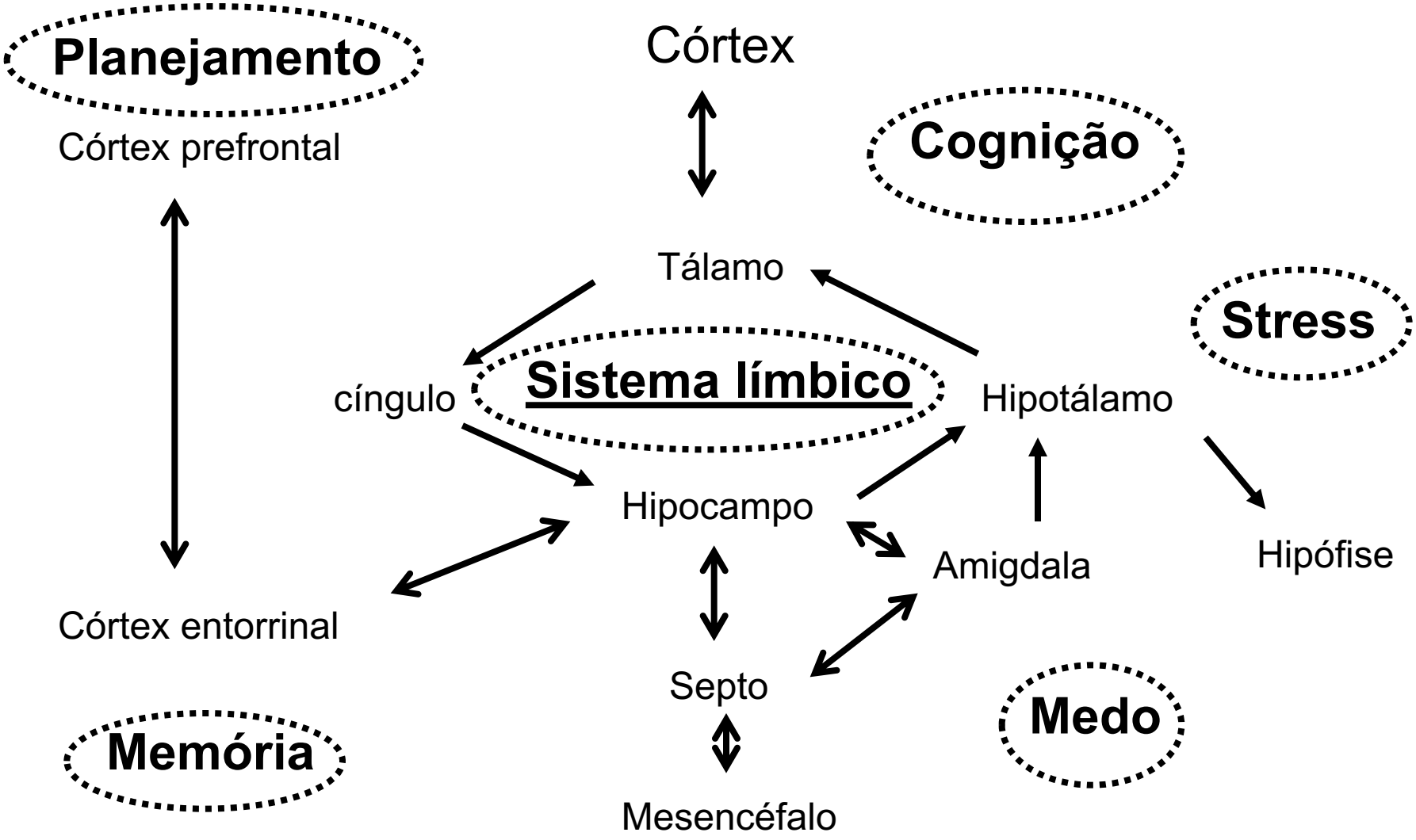
Fig. 2. Paul MacLean in his home in the spring of 2001 (photo by Kelly Lambert).

MacLean (1952): "cérebro visceral (incorporou hipotálamo)" = "sistema límbico"

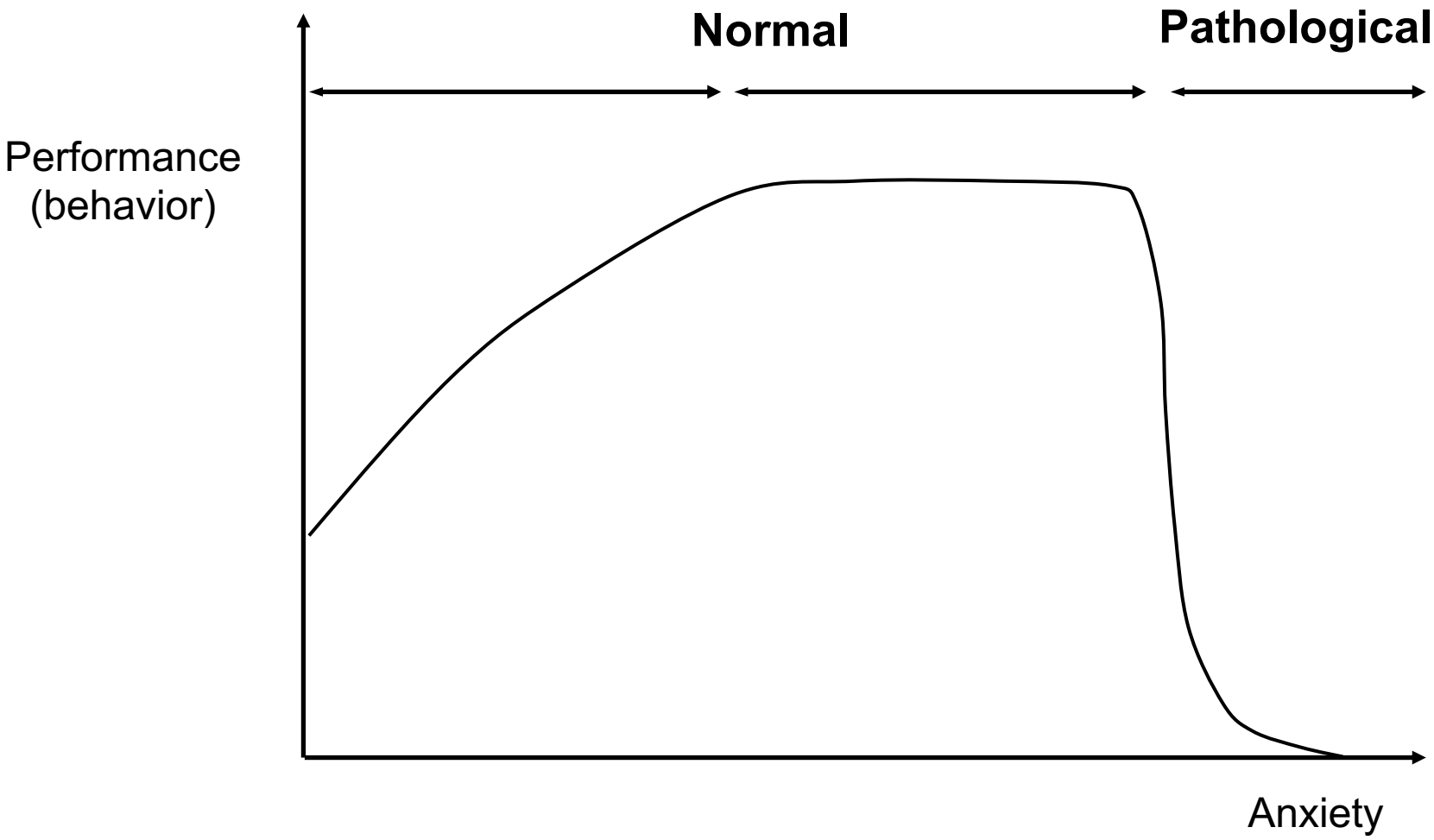
- **Nauta (1960): incorporou áreas mesencefálicas ao sistema límbico**



Sistema límbico: modula diversas funções cerebrais



Ansiedade normal versus patológica

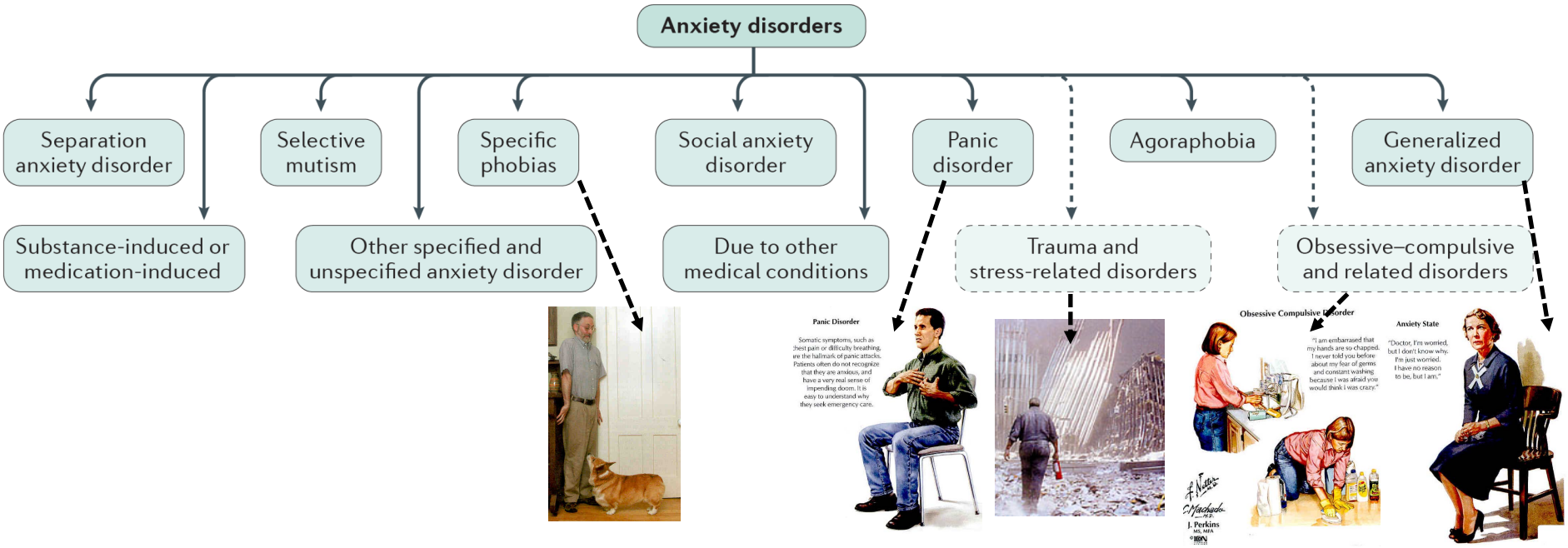


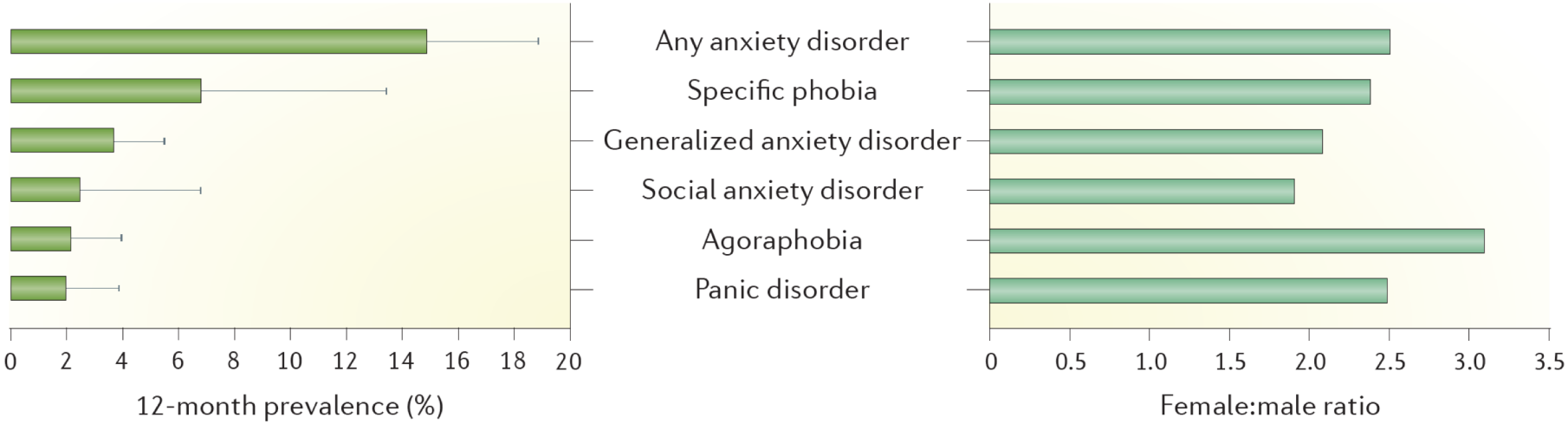
Disorders of the brain in Europe (as of 2010) (Kondziella D 2016)

	Number of subjects (in million)	Total costs (in billion €)
Migraine	49.9	18.5
Dementia	6.3	105.2
Epilepsy	2.6	13.8
Stroke	1.3[a]	64.1
Parkinson's disease	1.2	13.9
Traumatic brain injury	1.2[a]	33.0
Multiple sclerosis	0.54	14.6
Neuromuscular disorders	0.26	7.7
Brain tumors	0.24	5.2
Mood disorders	**33.3**	**113.4**
Anxiety disorders	**61.3**	**74.4**
Psychotic disorders[b]	**5.0**	**93.9**

Costs and incidence of neurological disorders in Europe as of 2010 (data adapted from Gustavsson et al. [2]). Three major psychiatric conditions (mood, anxiety and psychotic disorders) are listed for comparison. [a]Includes only incident cases in 2010; [b]includes schizophrenia

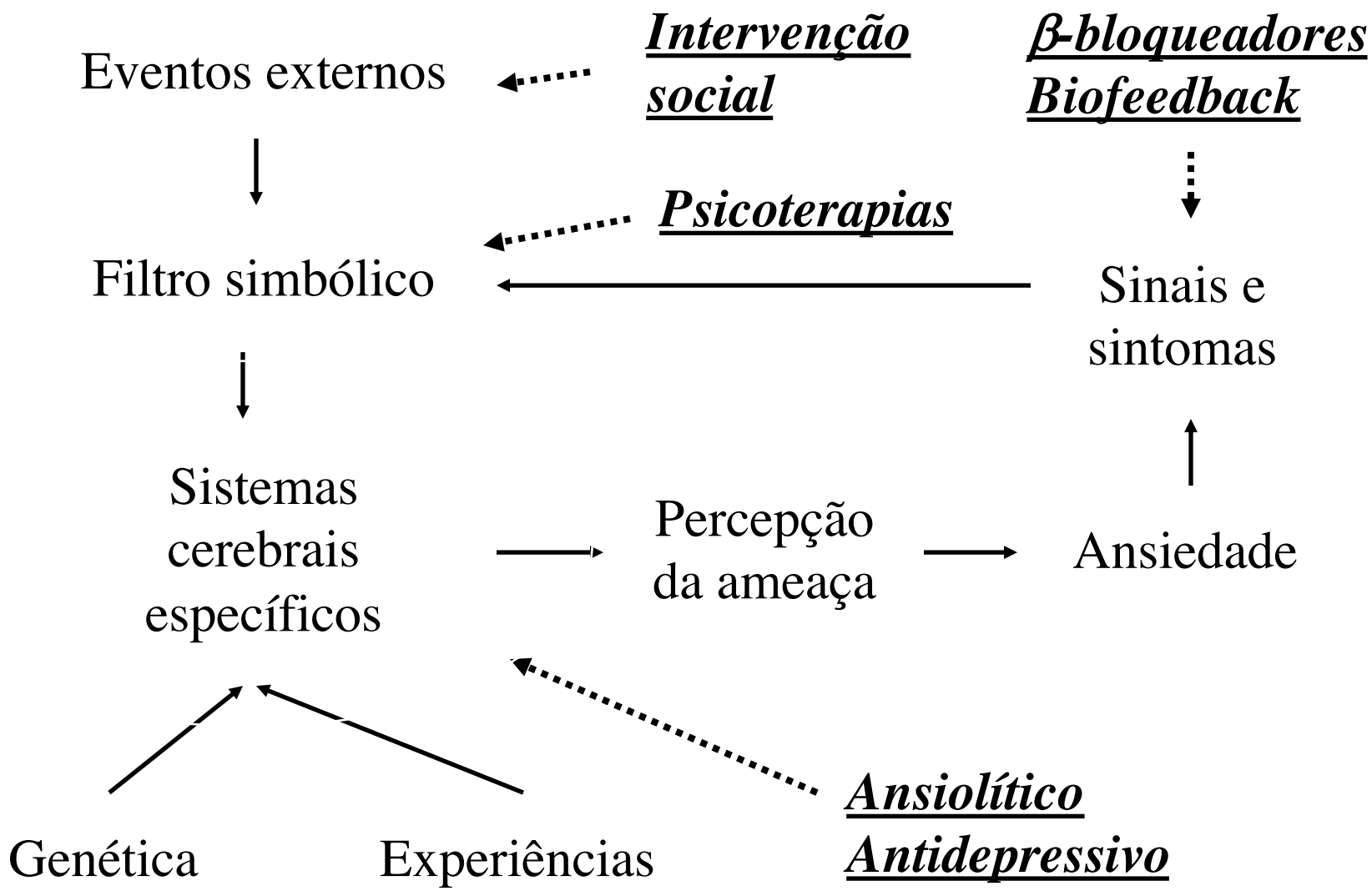
Classification (DSM-V) and annual prevalence of anxiety disorders





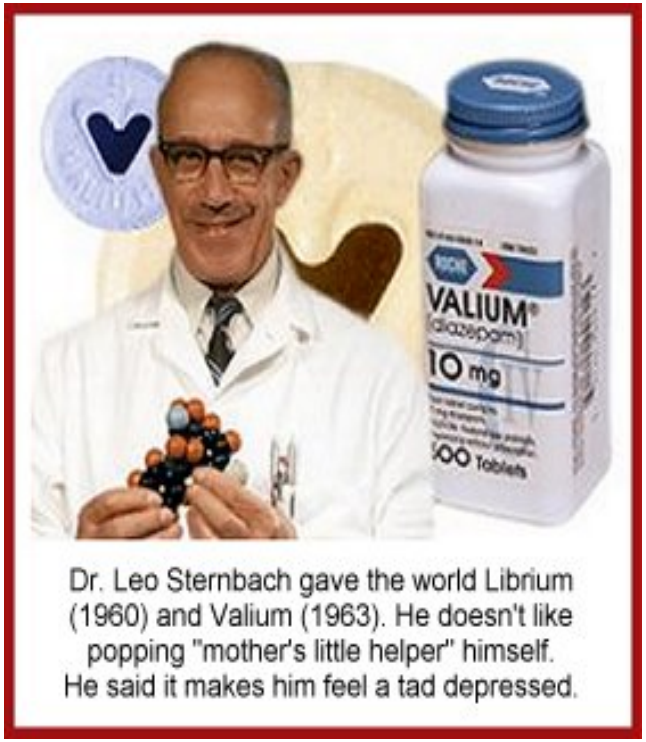
Craske M et al. Nature Rev 2017

Visão conceitual da ansiedade

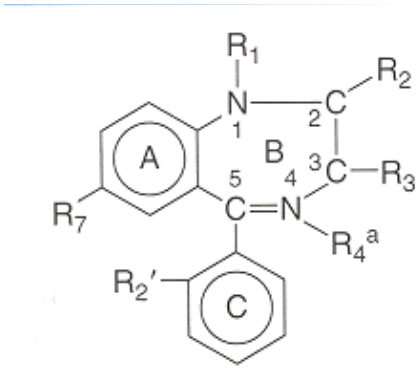


Lader 1990

Descoberta das drogas ansiolíticas benzodiazepínicas foi grande incentivo ao desenvolvimento dos modelos animais de ansiedade



Dr. Leo Sternbach gave the world Librium (1960) and Valium (1963). He doesn't like popping "mother's little helper" himself. He said it makes him feel a tad depressed.



Randal 1960

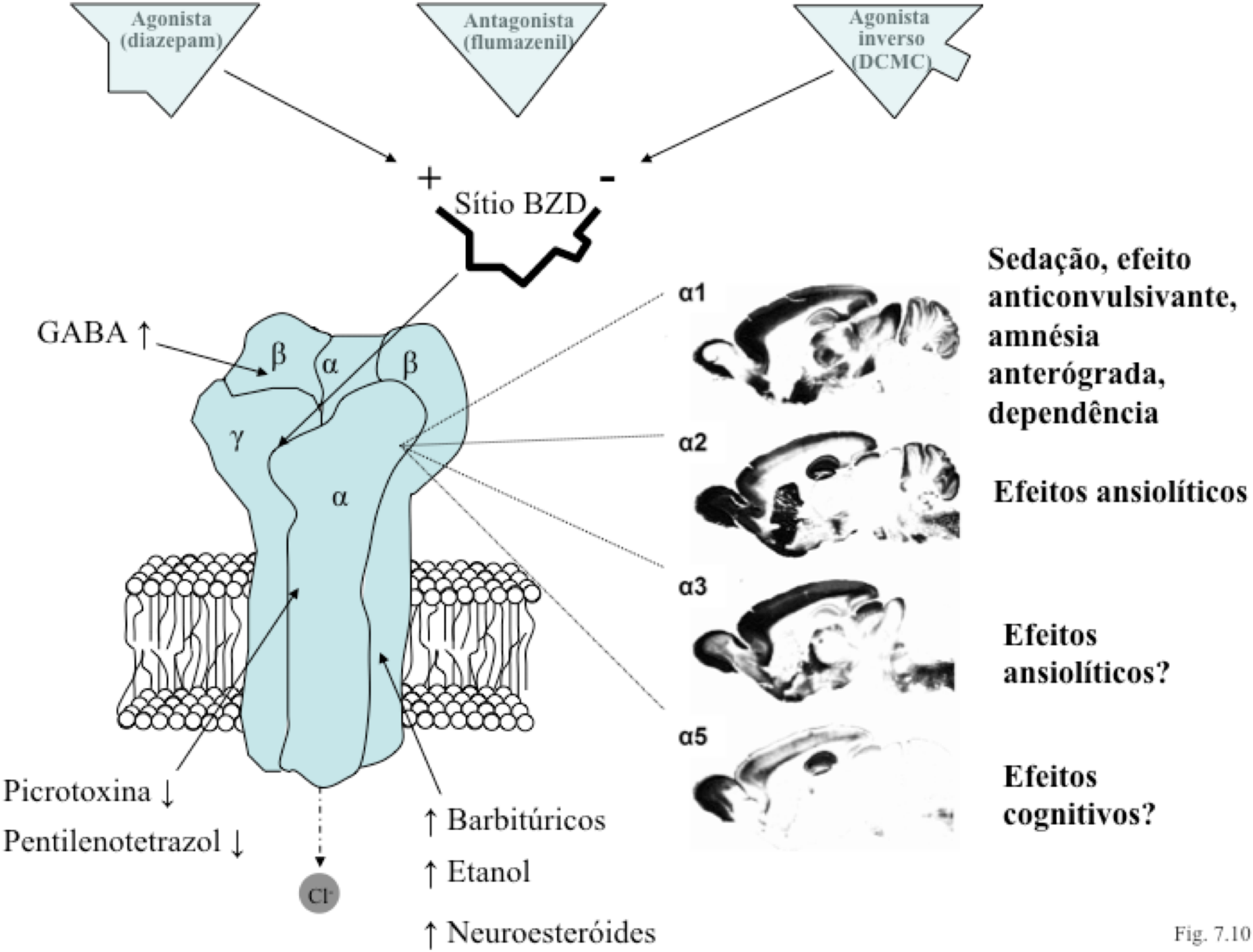
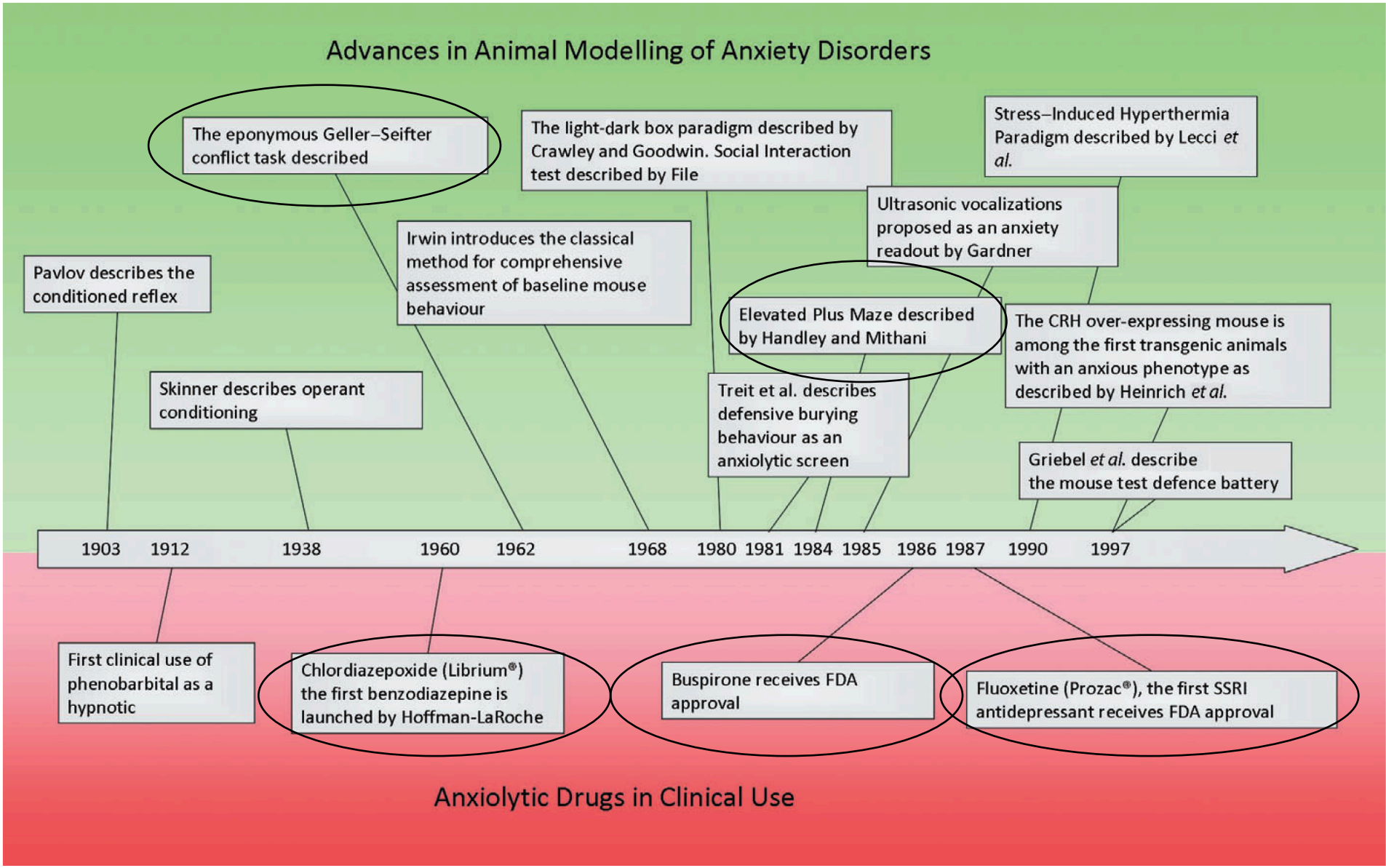
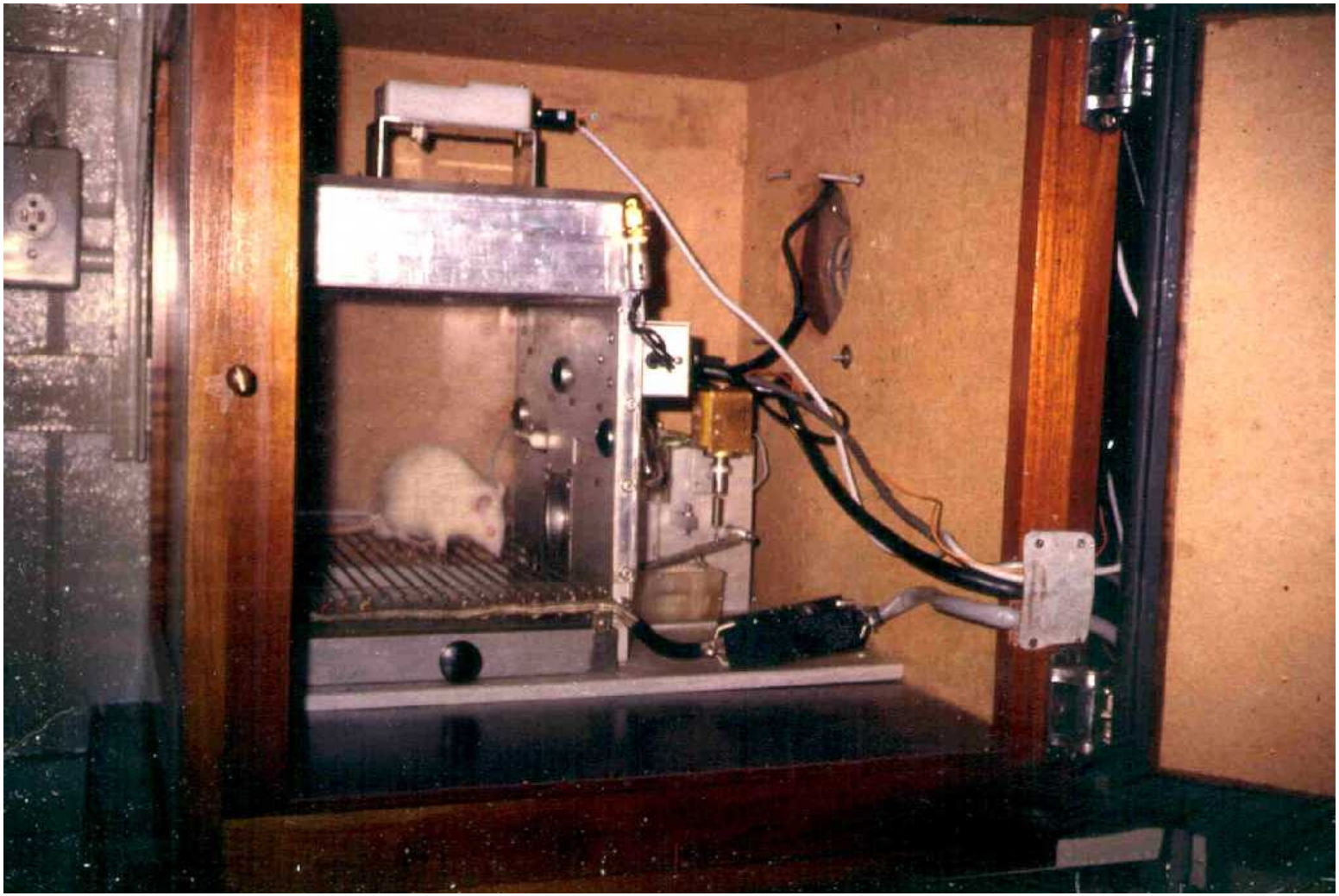

Agonista (diazepam)
Antagonista (flumazenil)
Agonista inverso (DCMC)
+
-
Sítio BZD
GABA ↑
β
α
β
γ
α
Cl⁻
Picrotoxina ↓
Pentilenotetrazol ↓
↑ Barbitúricos
↑ Etanol
↑ Neuroesteróides
α1
α2
α3
α5
Sedação, efeito anticonvulsivante, amnésia anterógrada, dependência
Efeitos ansiolíticos
Efeitos ansiolíticos?
Efeitos cognitivos?

Fig. 7.10

Evolução dos modelos de ansiedade

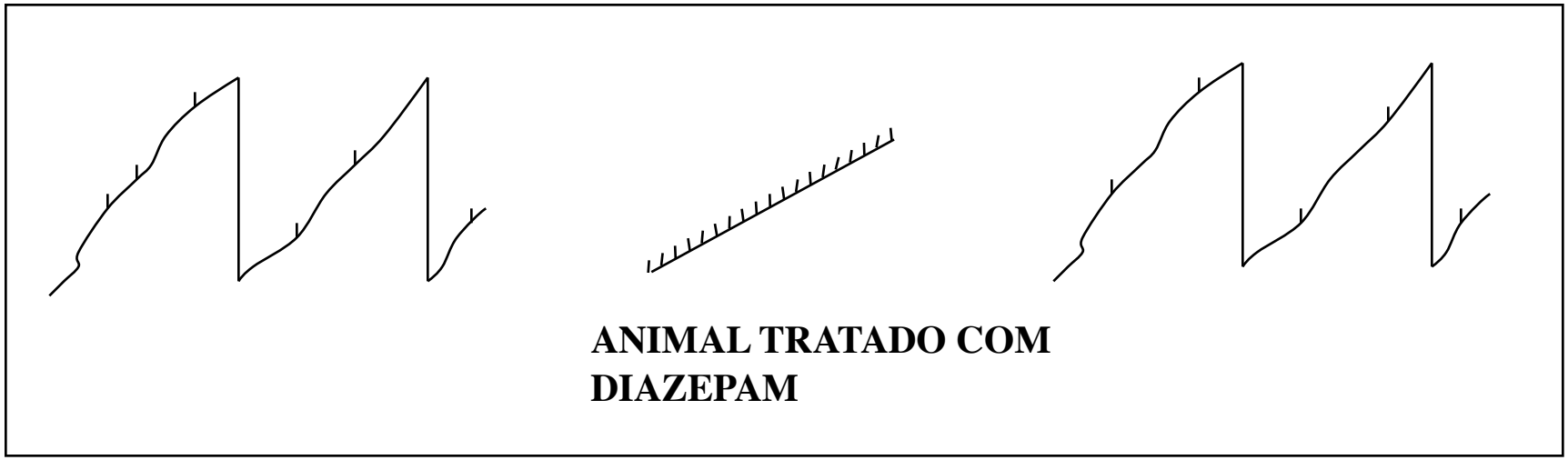


Os modelos animais de ansiedade: O teste de conflito-punição e a inibição comportamental

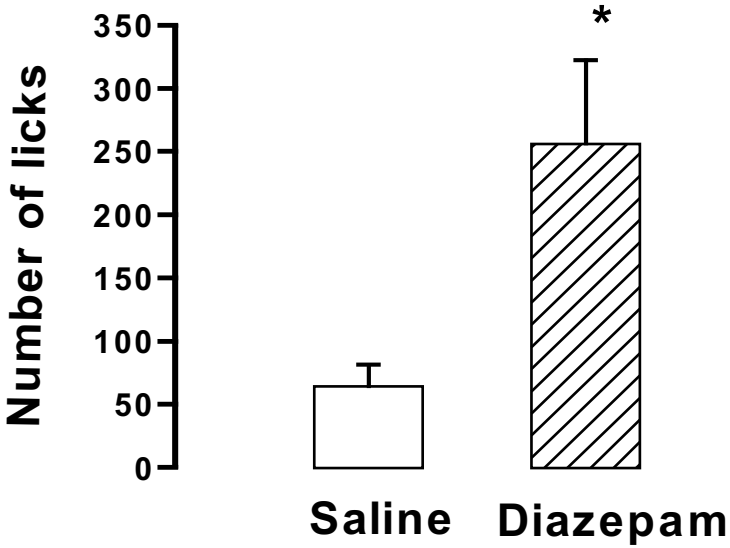


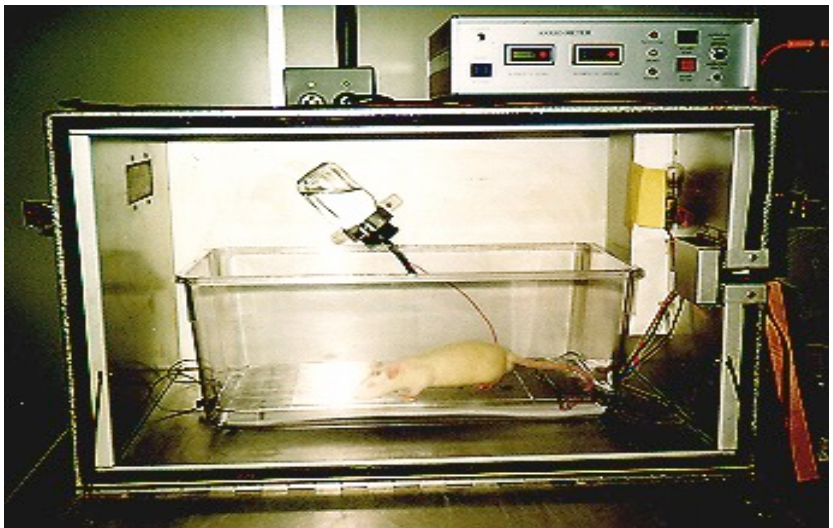
Geller & Seifter, Psychopharmacology 1:482, 1960

PERÍODO NÃO-PUNIDO *PERÍODO PUNIDO* *PERÍODO NÃO-PUNIDO*



Teste de conflito de Vogel





Jardim M, 2003

Sistema de Inibição Comportamental (Gray, 1982)

Sinais de punição ou frustração

Novidade

Estímulos ameçadores inatos

⇨

Sistema de inibição comporta-mental

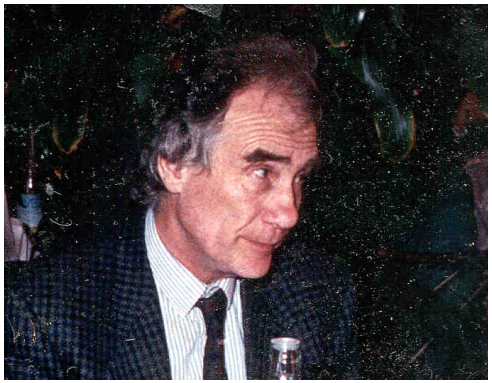
⇨

Inibição comportamental

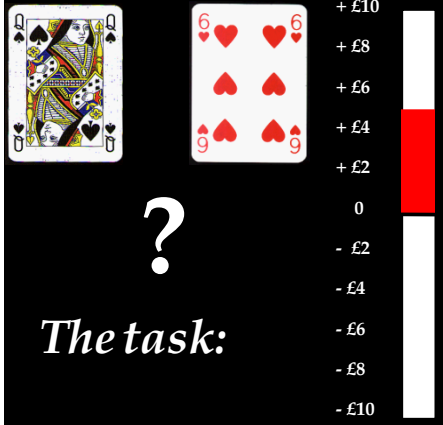
Aumento da vigilância

Aumento na atenção seletiva

Sistema septo-hipocampal



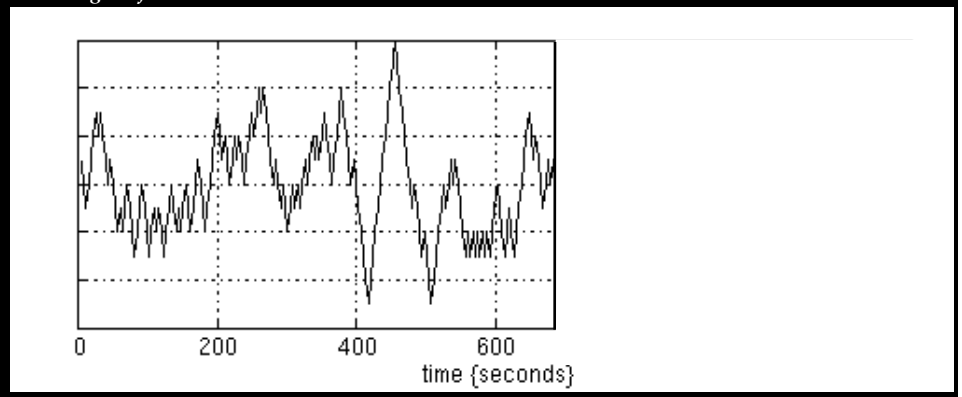
Ansiolíticos



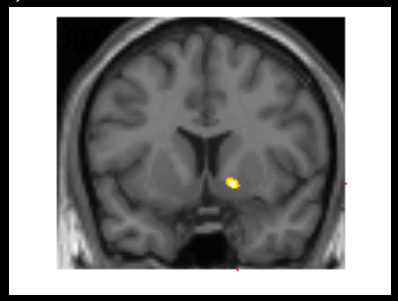
?

The task:

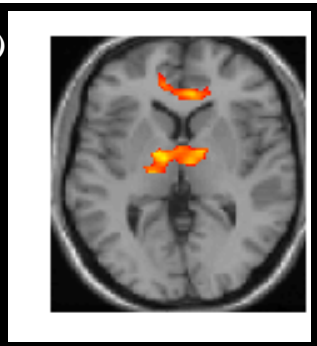
Height of reward bar over time:



(a)



(b)

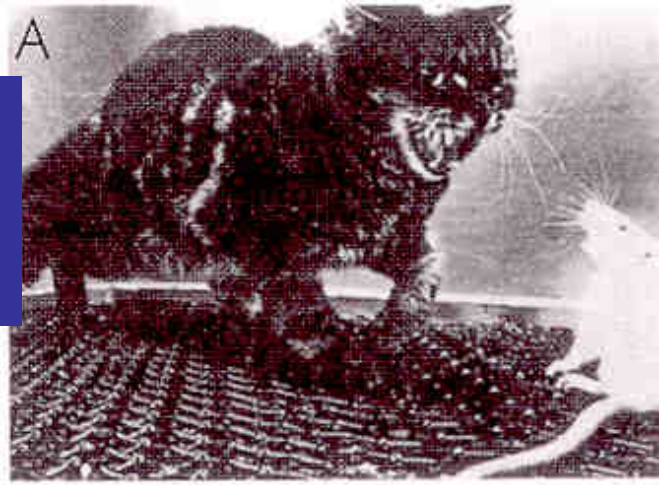


(c)

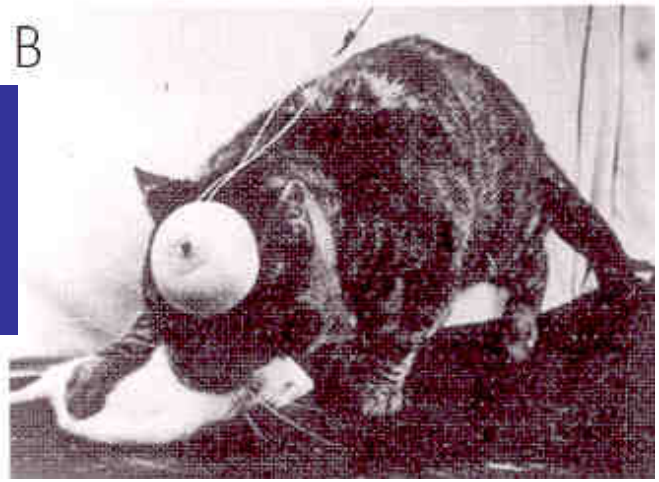
* *Subjects perform a series of two choice guesses*
* *Reward bar shows cumulative reward across t*
* *fMRI used to measure evoked haemodynamic r*
* *Height of bar used as model for activity change*
* *Overall height of bar correlates with activatio nucleus accumbens and substantia nigra (a)*
* *Where height is increasing most rapidly increas activation is seen in dorsal striatum and subgen cingulate (b)*
* *Height of the bar correlates negatively with ac in hippocampus (c). Thus hippocampal blood flo when reward is removed.*

Outros modelos: Reação de “defesa afetiva” x ataque ofensivo

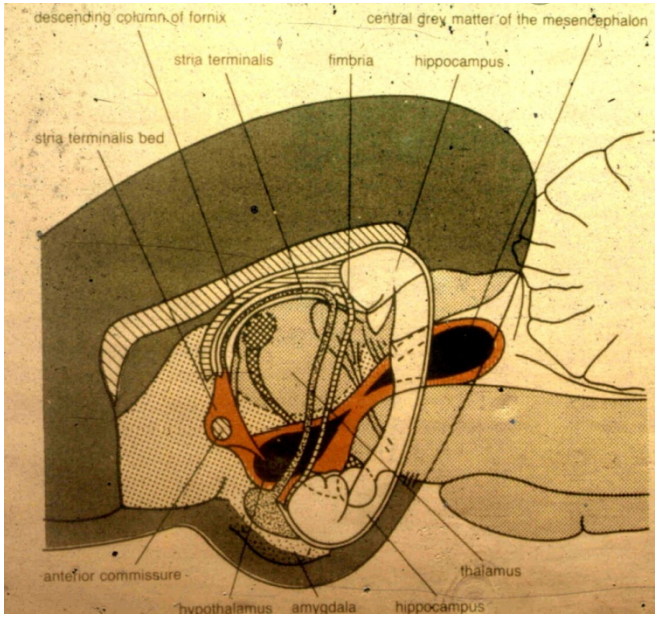
Estimulação Hipotálamo medial



Estimulação Hipotálamo lateral



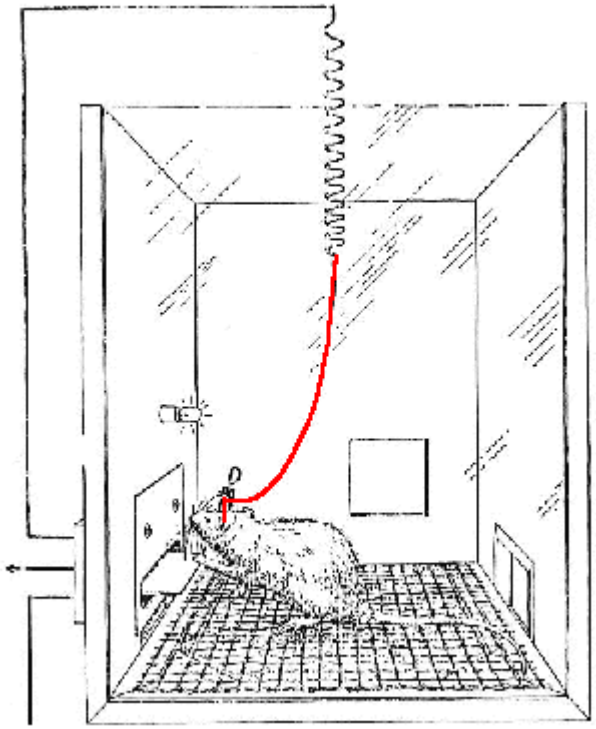
Hess 1943

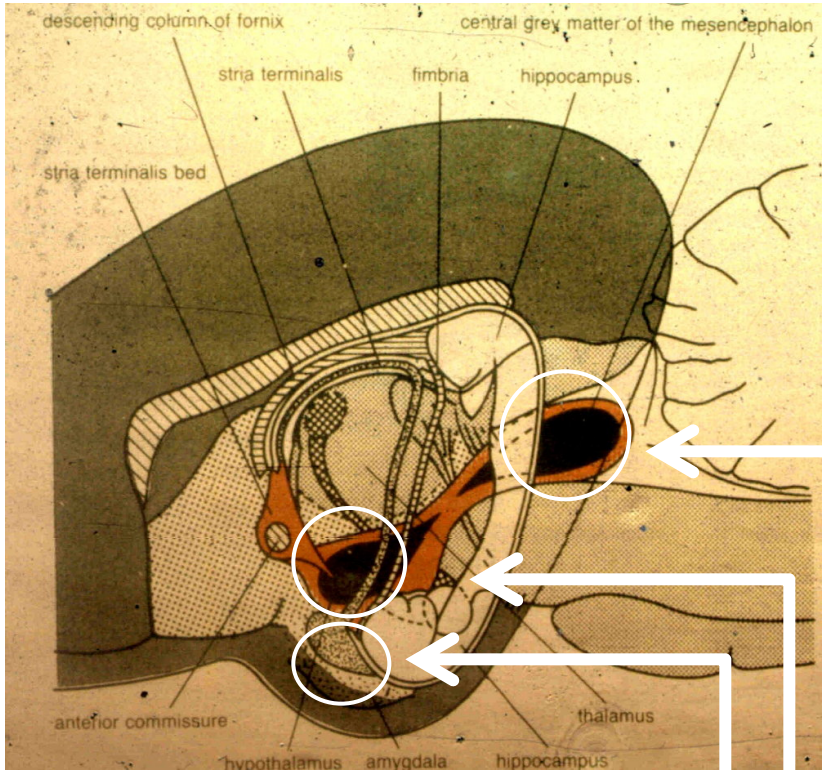


Hunsberger and de Molina

Estimulação elétrica da SCPD

Estimulação química por NMDA da SCPD

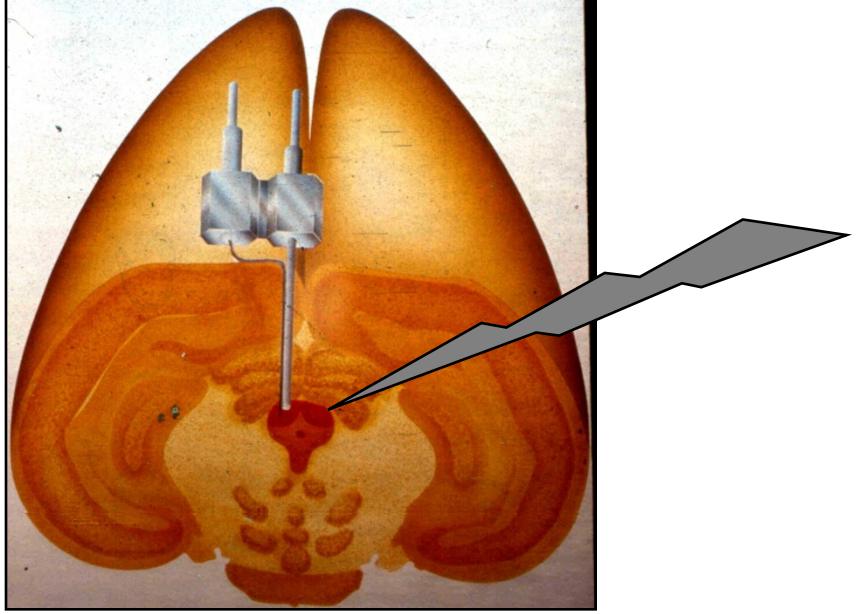




Estimulação cerebral aversiva

Graeff 1981:
<u>sistema cerebral aversivo</u>

- **Amígdala**
- **Hipotálamo medial**
- **Substância Cinzenta periaquedutal**

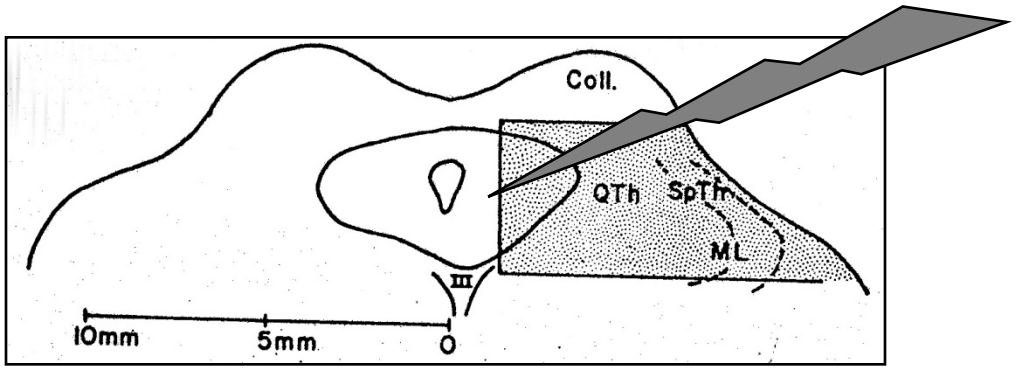


Estimulação cerebral aversiva

↓

Pânico (?)

↑

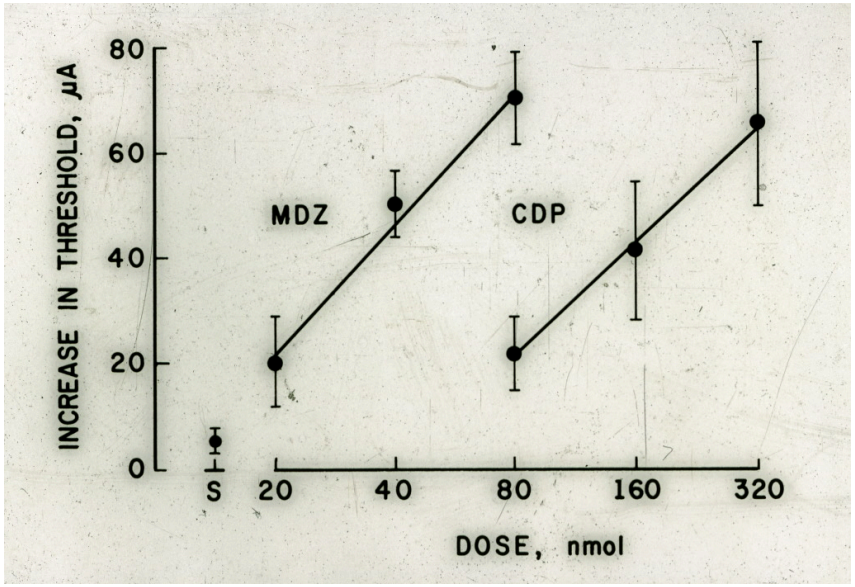


Terror, medo, aversão

Sensação de morte iminente

Taquicardia, alterações ventilatórias, dor, parestesias

Ansiolíticos atenuam os efeitos da estimulação cerebral aversiva



Audi e Graeff 1984

Reações frente a predadores

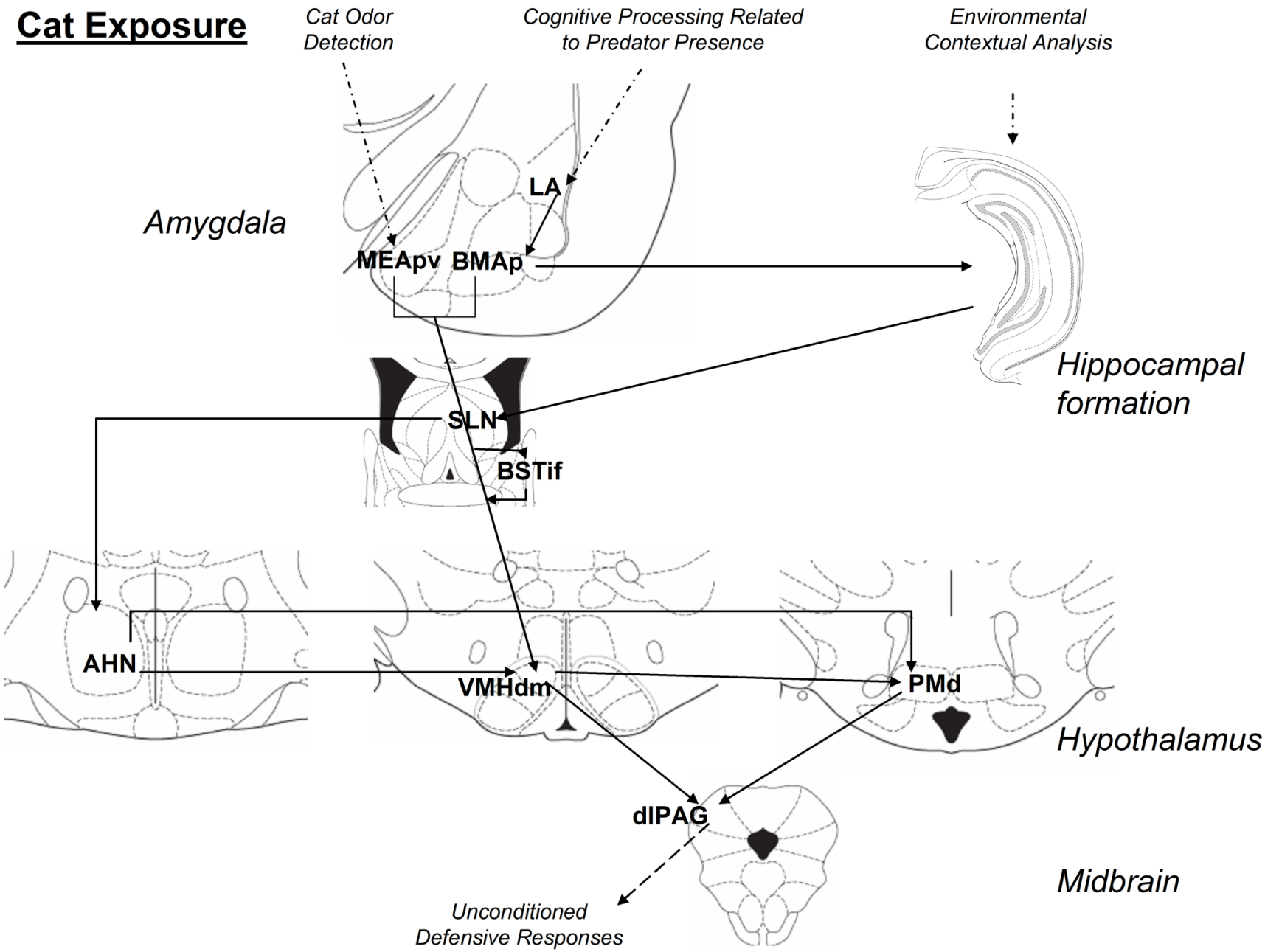
Beijamini V, 2003

Efeito da inibição da PAG na resposta a predadores

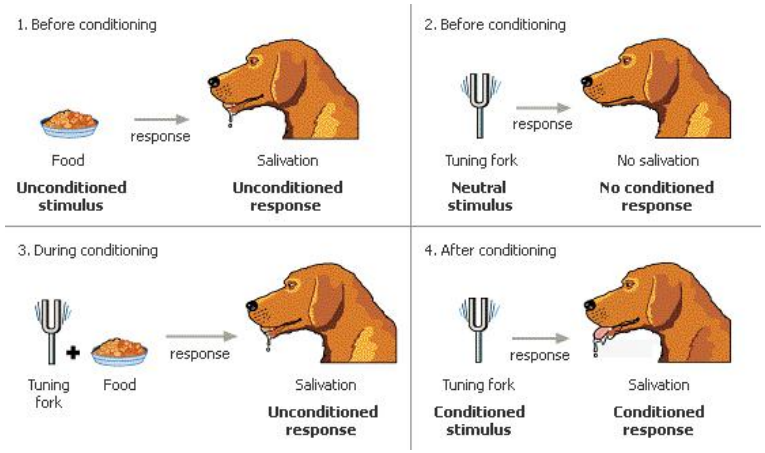
Salina – MCPdl

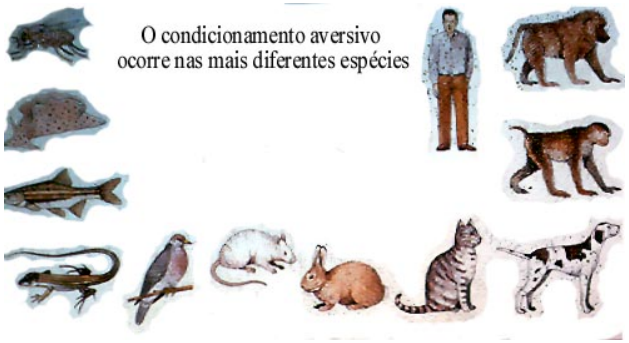
Antagonista de glutamato – MCPdl

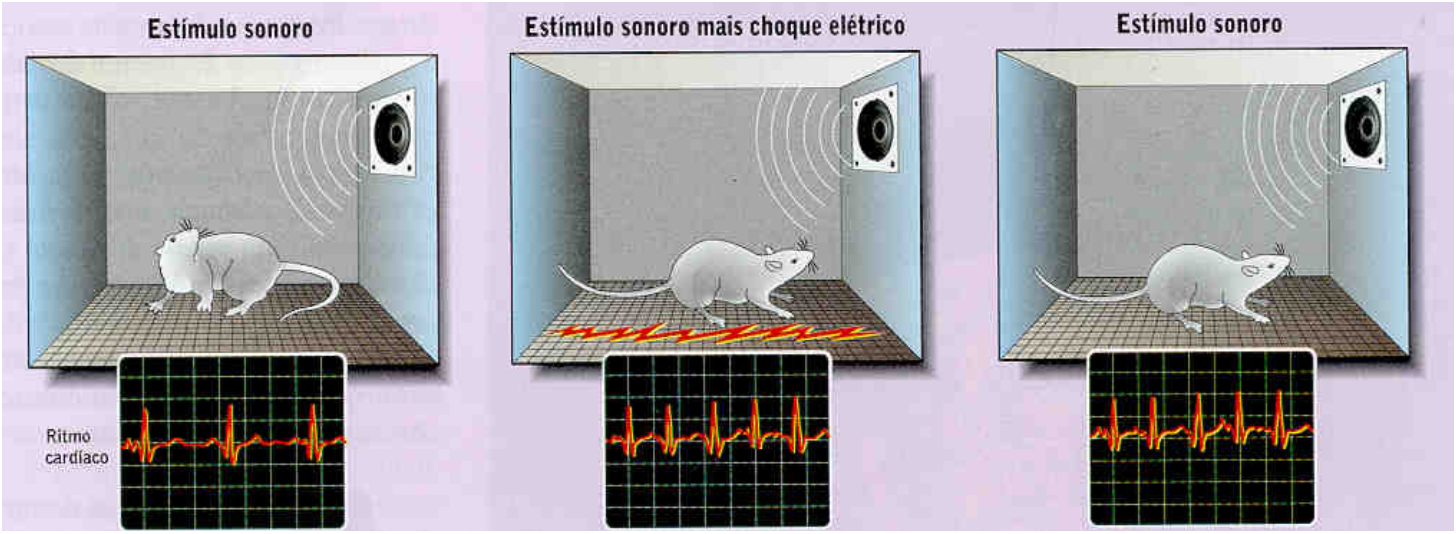
Projeções envolvidas em reações inatas de defesa



Como aprendemos a ter medo: condicionamento aversivo





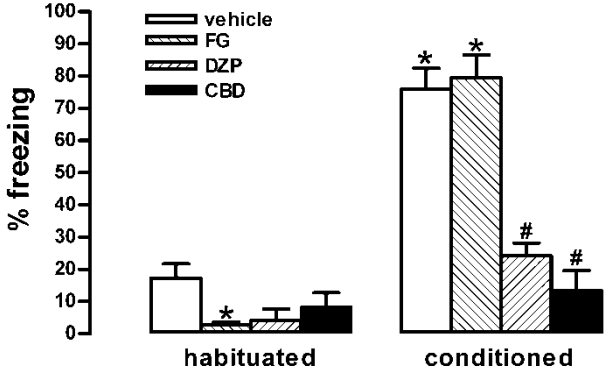


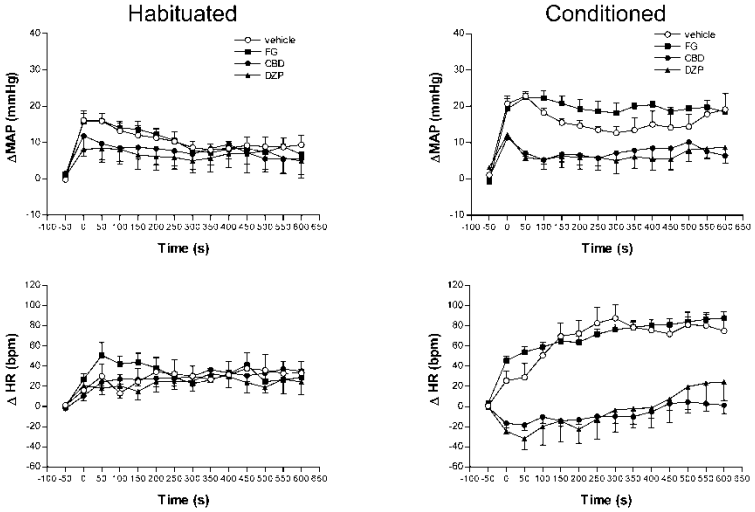
...que esta vez sólo tenía música.

Condicionamento aversivo contextual

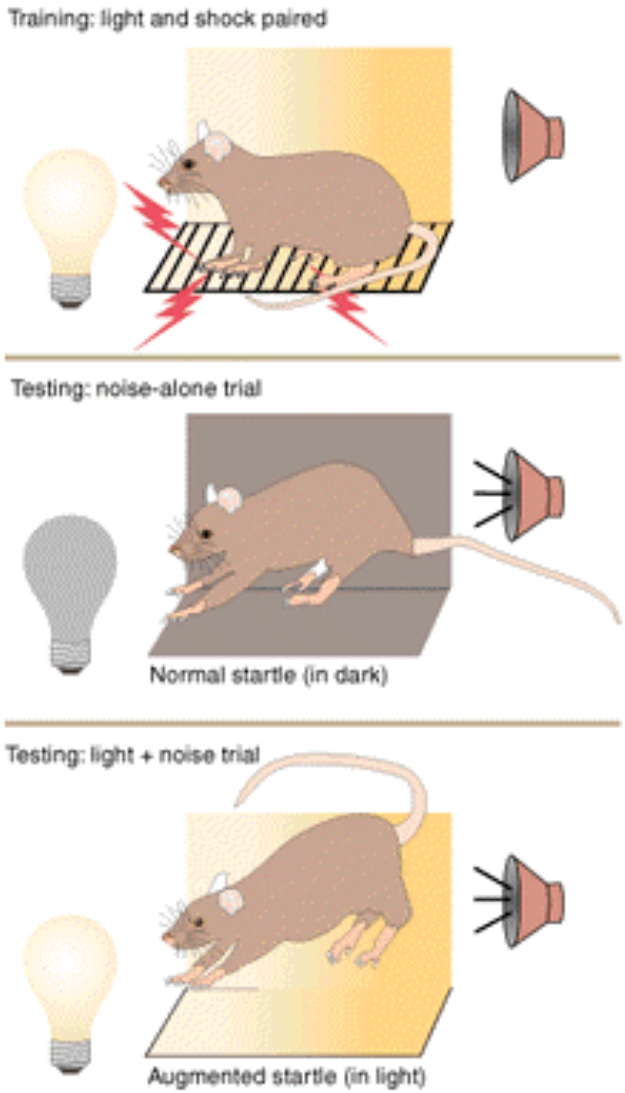
Veículo

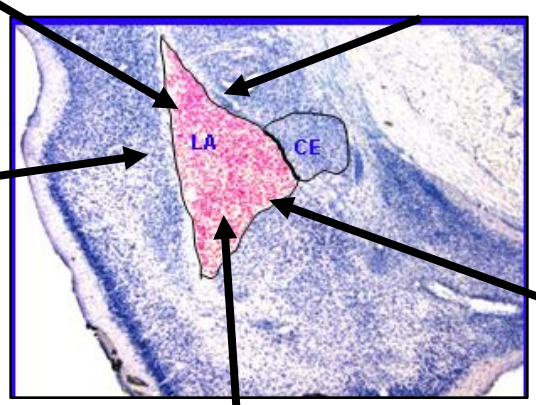
Diazepam





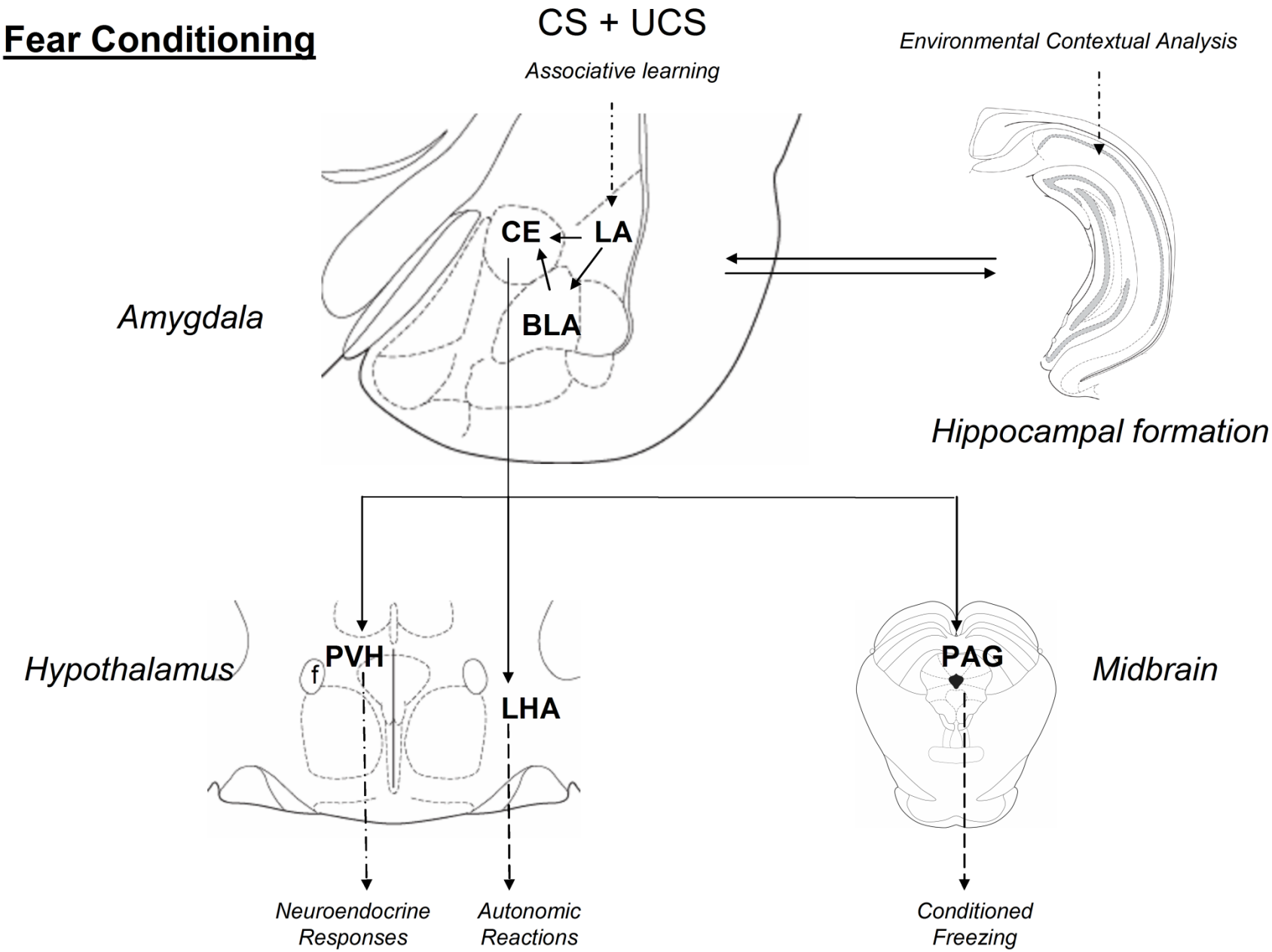
O susto potencializado pelo medo



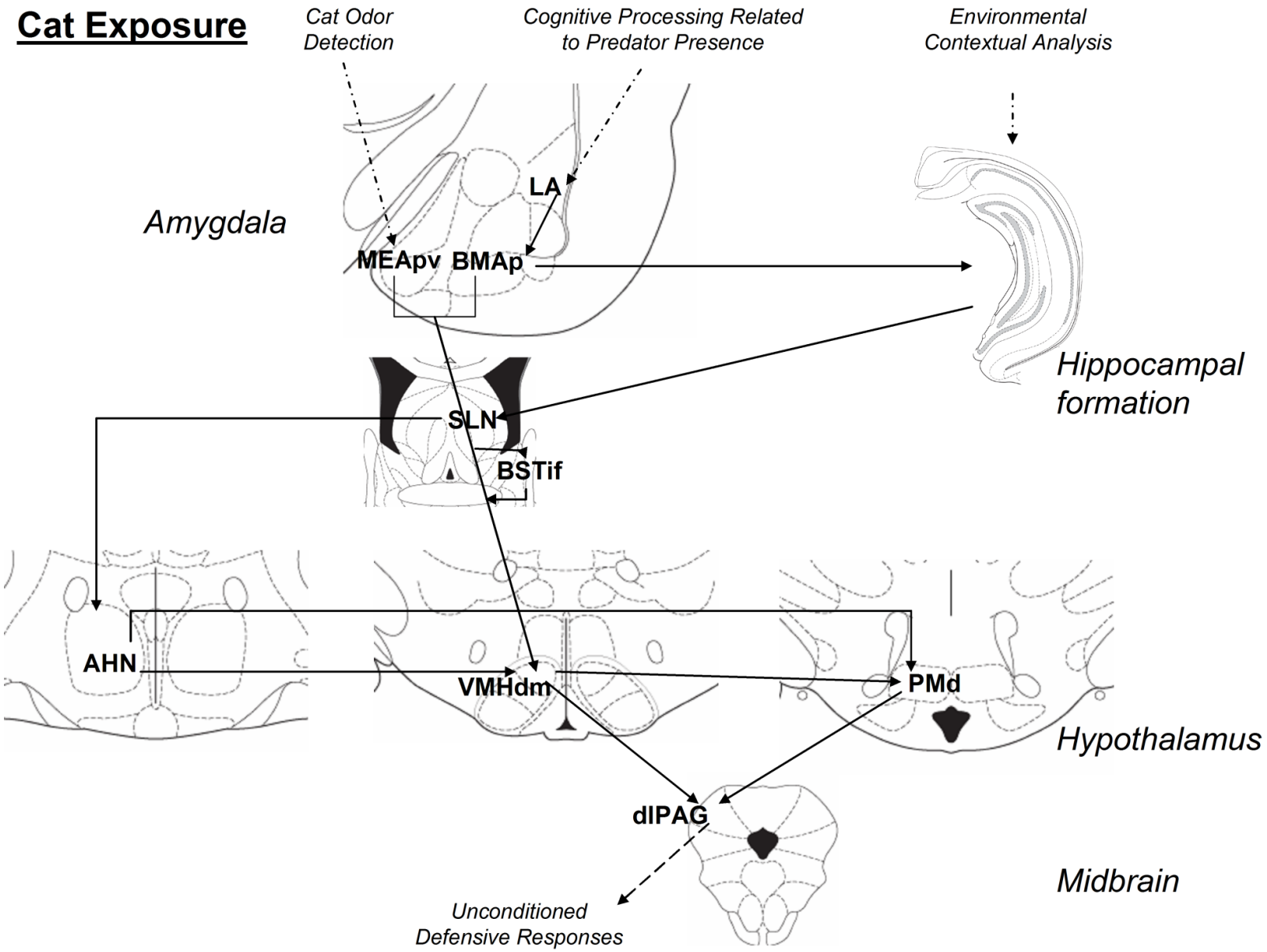


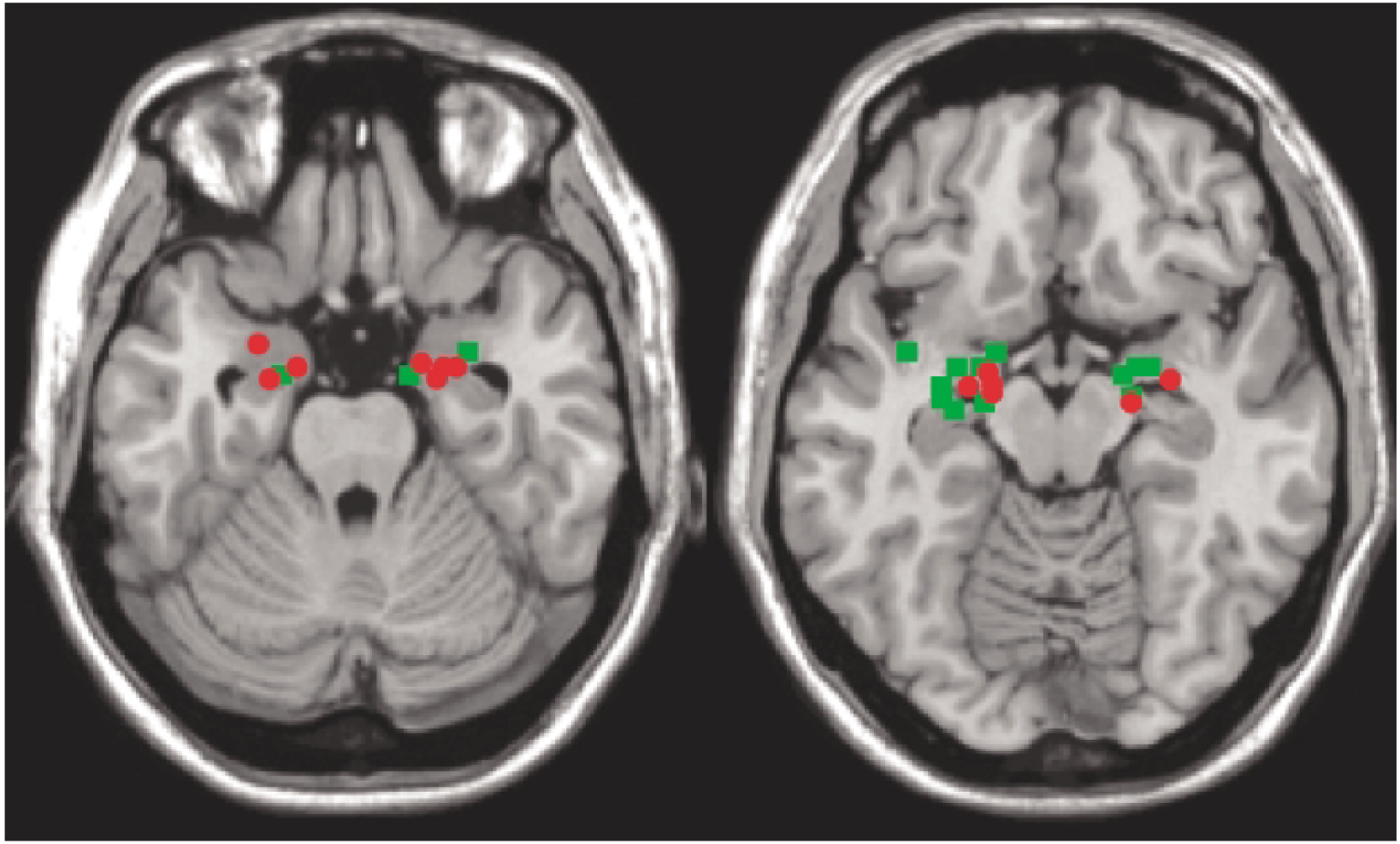
<u>Complexo amigdalóide</u>: recebe informação sensorial processada

Projeções da amígdala para áreas de defesa



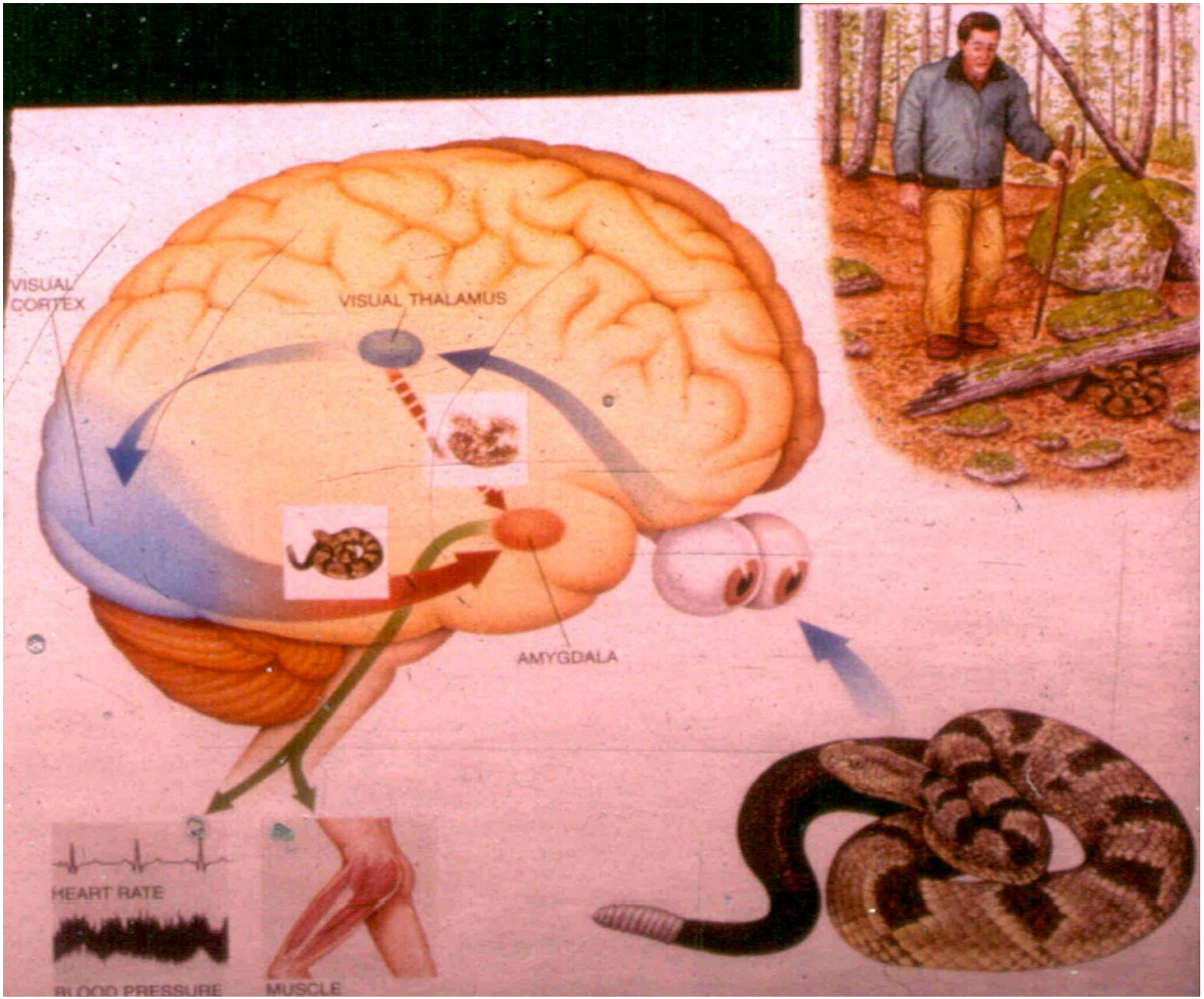
Amígdala também está envolvida em reações inatas de defesa





Expressões faciais de medo (quadrados verdes): ativação dorsal esquerda

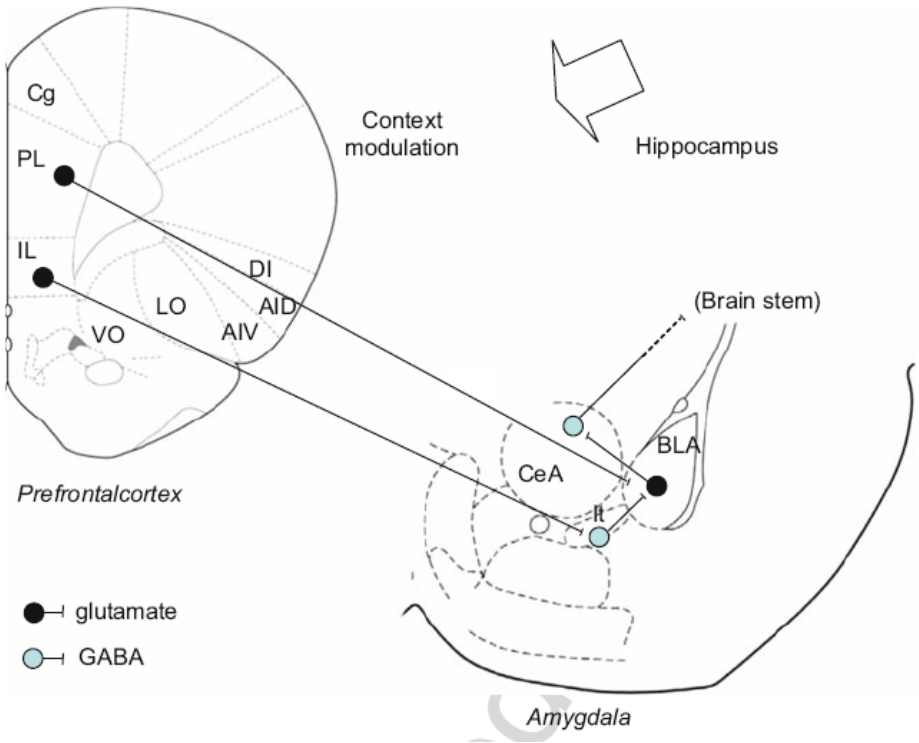
Medo condicionado (círculos vermelhos): ativação bilateral ventral e dorsal



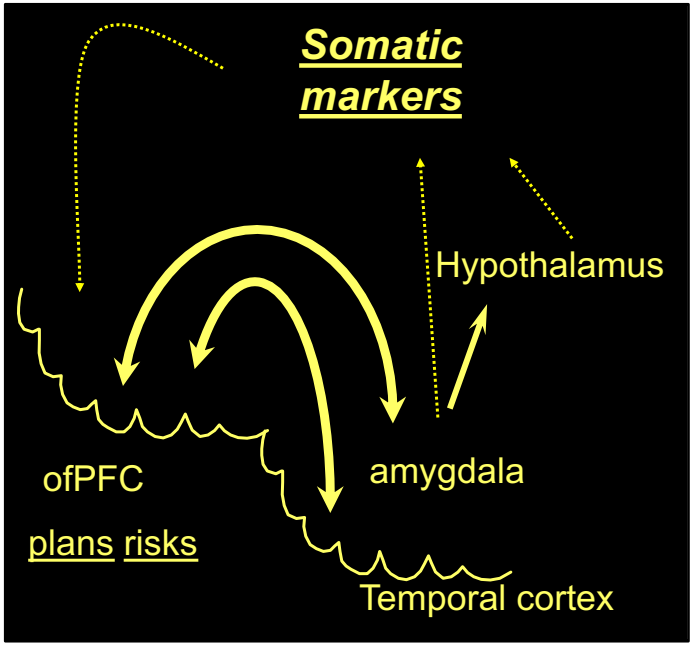
Sistema rápido e lento de detecção do perigo

Joseph E. LeDoux

Outro componente importante: o córtex pré-frontal



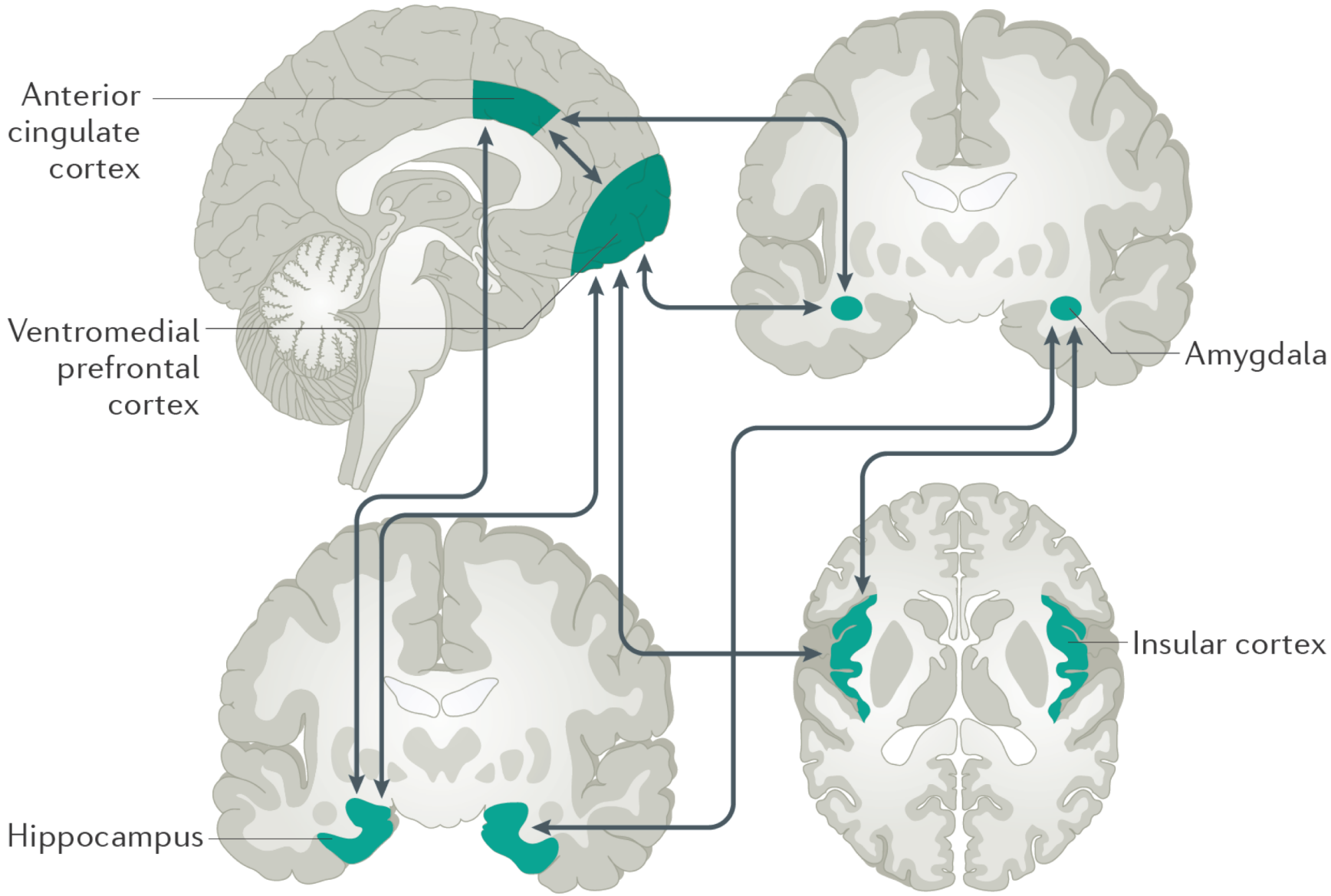
Connects to the amygdala to modulate fear conditioning and <u>its extinction</u>



A. Damascio

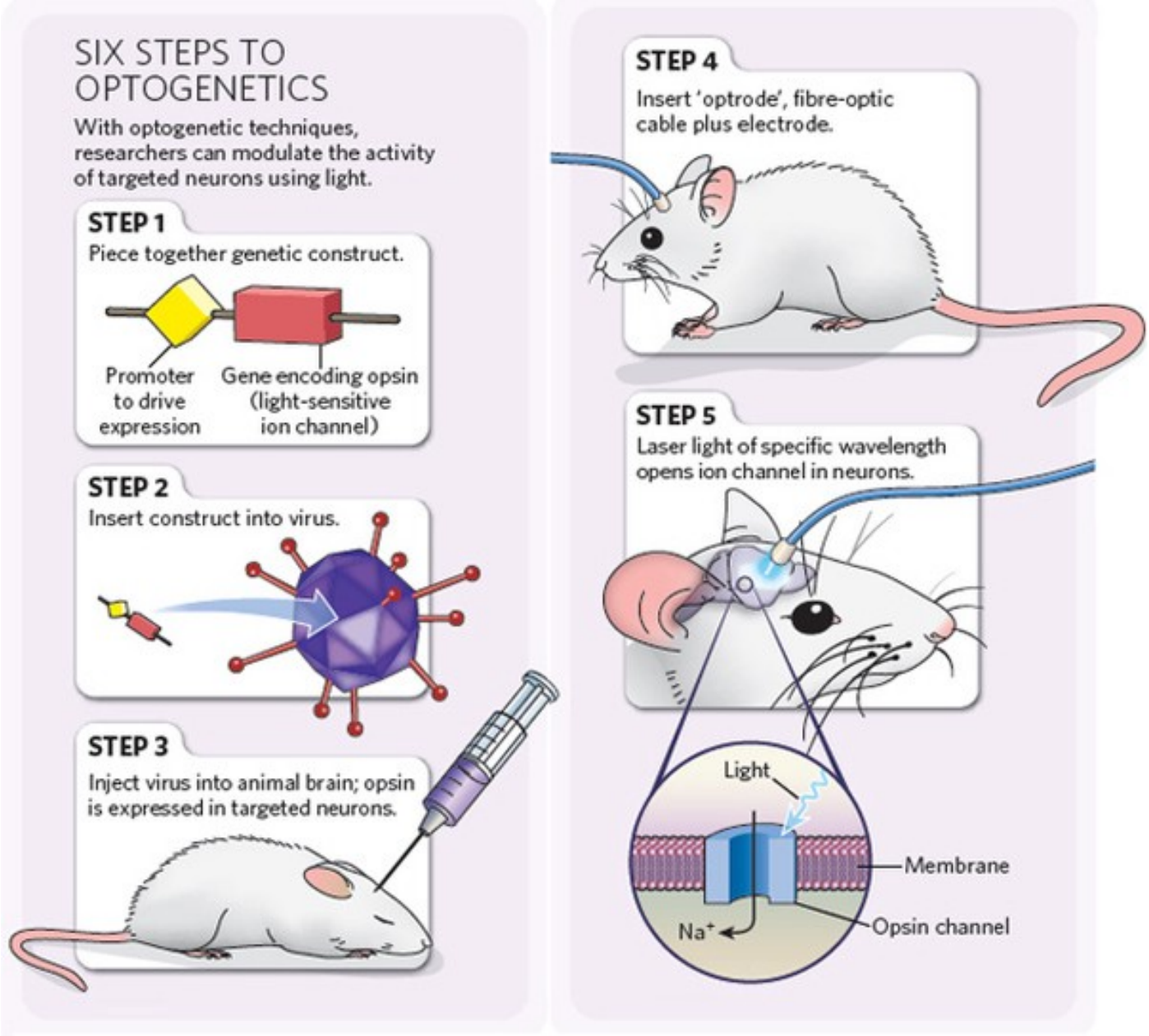
Evaluates long-term consequences of behaviors

Estudos de neuroimagem em humanos tem confirmado o envolvimento de várias destas estruturas na ansiedade



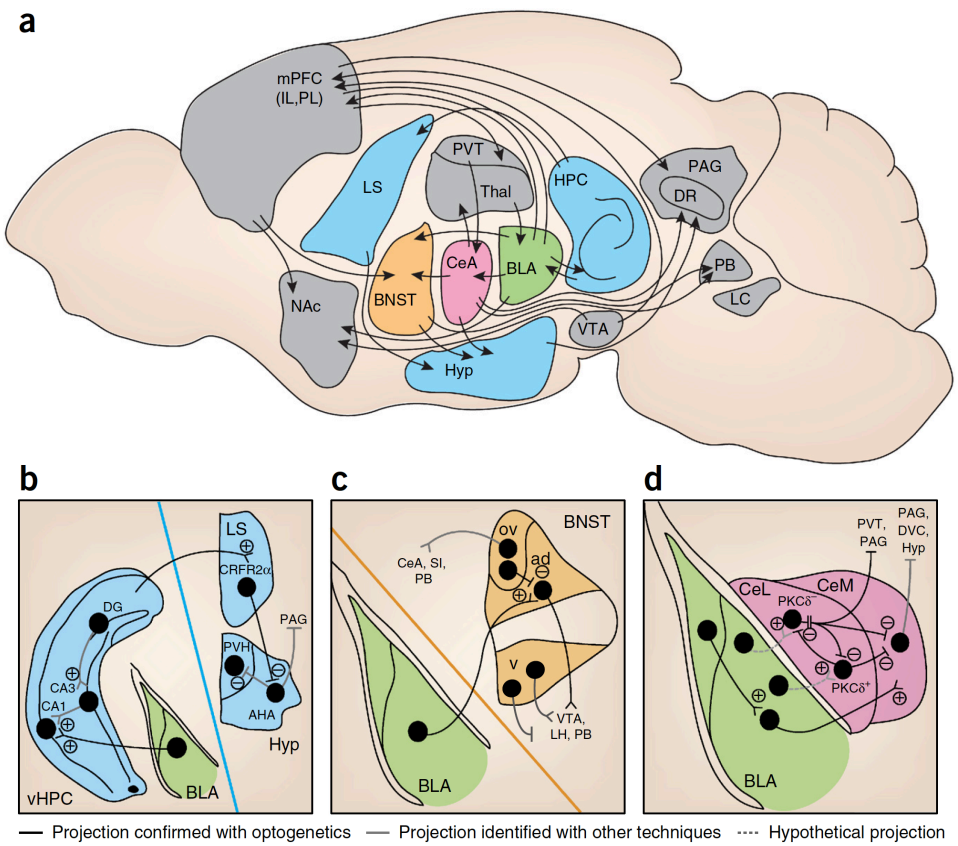
Craske M et al. Nature Rev 2017

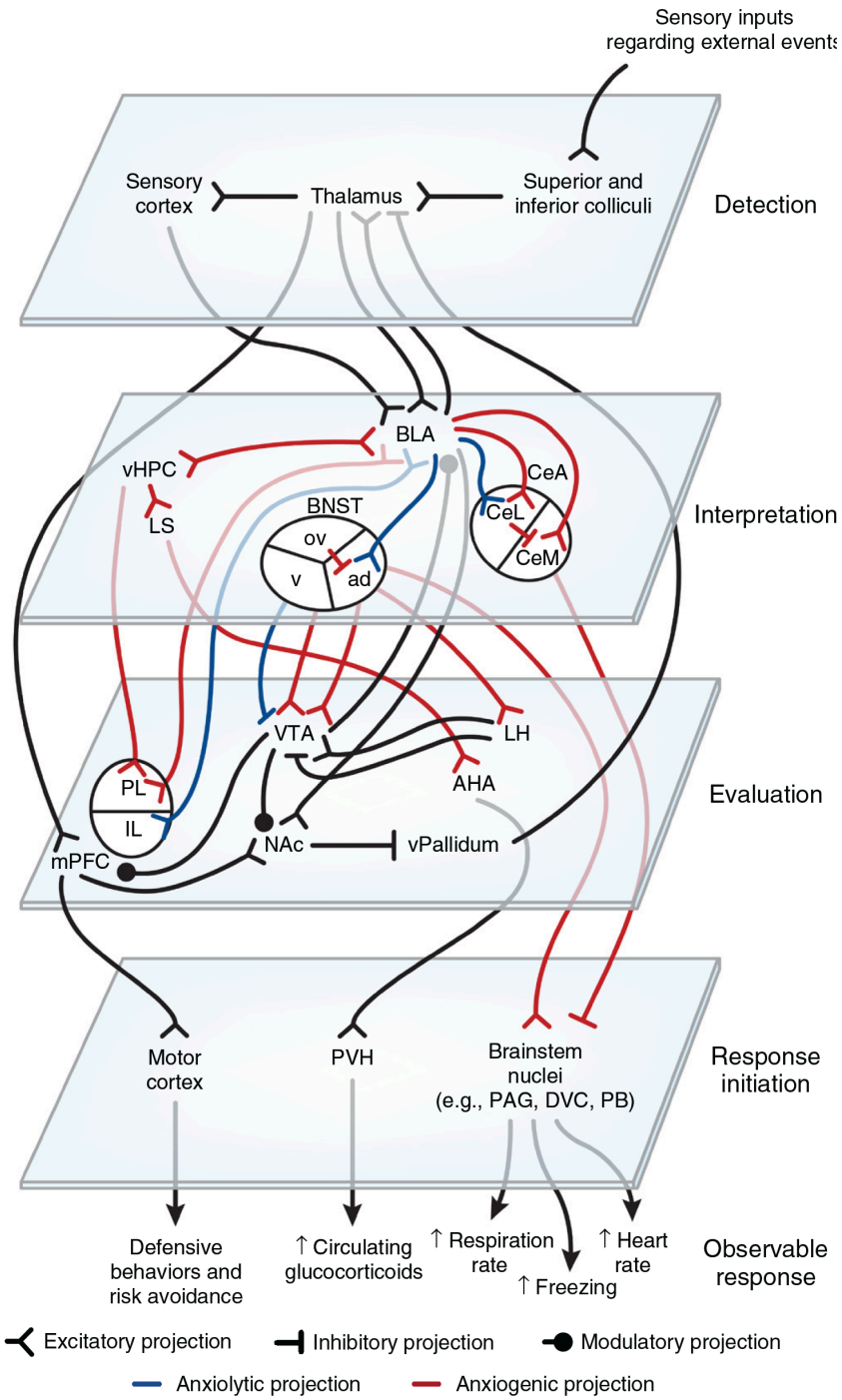
A optogenética trouxe novas importante abordagens metodológicas para o estudo da ansiedade



Shabana Kahn, Medium 2016

Estudos optogenéticos recentes tem detalhado os microcircuitos destas áreas associadas com a ansiedade



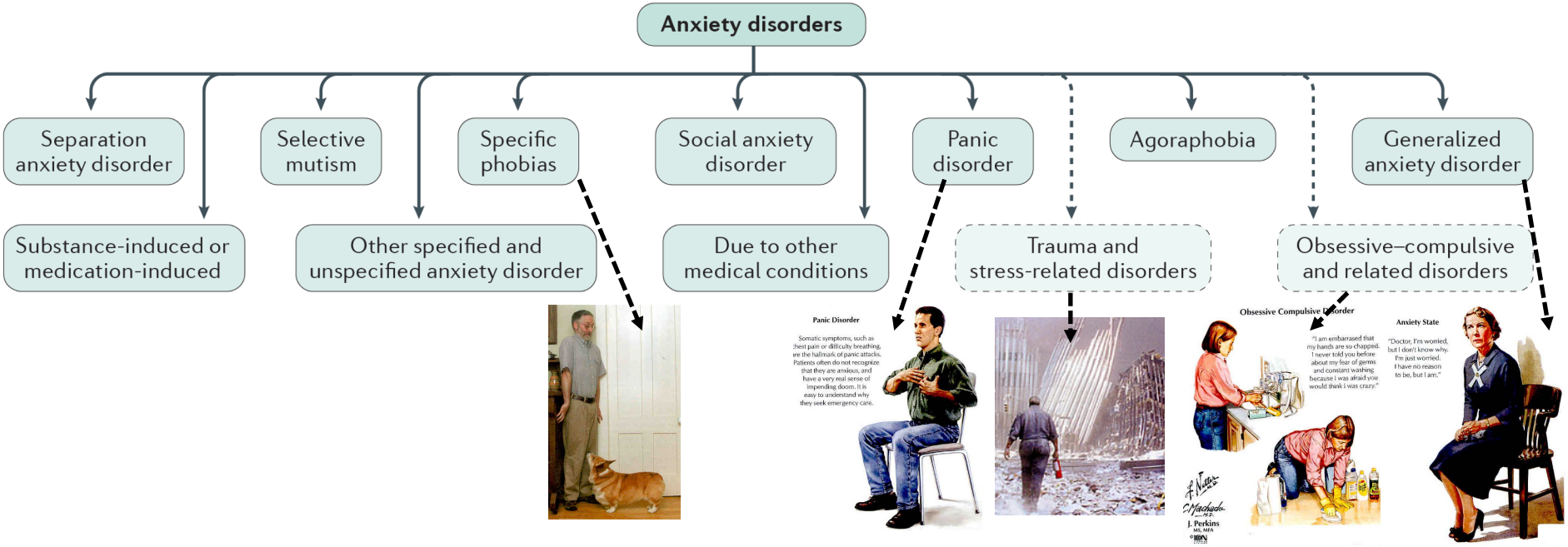


Resolving the neural circuits of anxiety

Gwendolyn G Calhoon & Kay M Tye

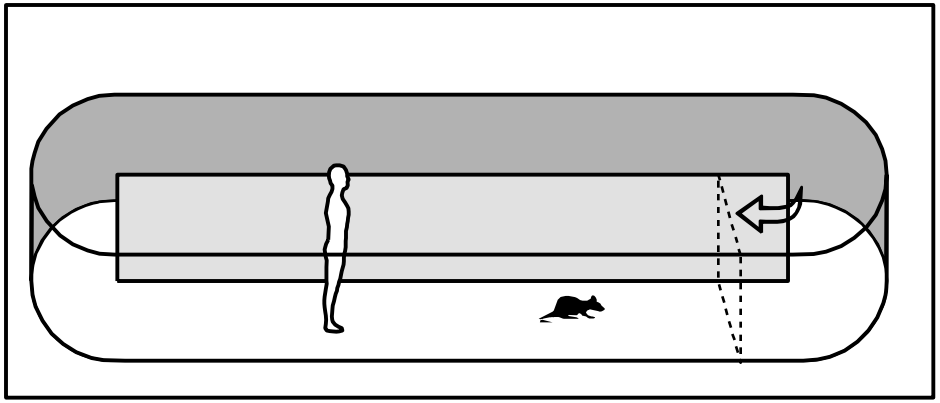
Nature Neurosc 2015

A ansiedade patológica humana pode se apresentar sob diferentes formas



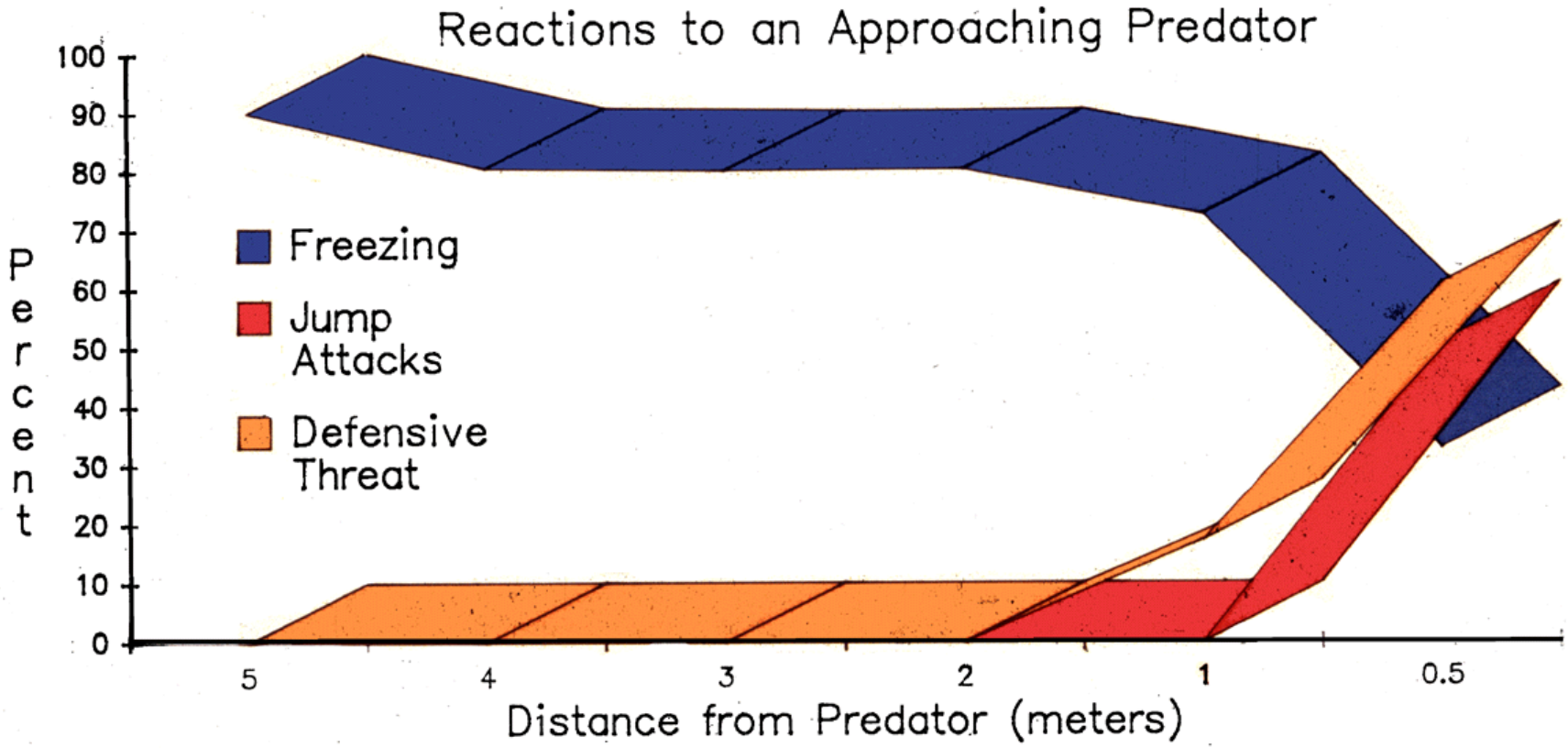
Será que a existência de diferentes modelos de ansiedade e sistemas relacionados estaria refletindo isso?

Bob e Caroline Blanchard: Níveis de defesa (1990)



Medidas:

- Esquiva (“avoidance”), fuga (“flight”) e congelamento (“freezing”)


Reactions to an Approaching Predator
Percent
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Freezing
Jump Attacks
Defensive Threat
5
4
3
2
1
0.5
Distance from Predator (meters)

W.A.MOZART
PRAGUE

Níveis de Defesa

Robert e Caroline Blanchard

1) Perigo potencial ou incerto

Investigação cautelosa ou

Avaliação de risco

2) Perigo distal

Inibição comportamental

Congelamento

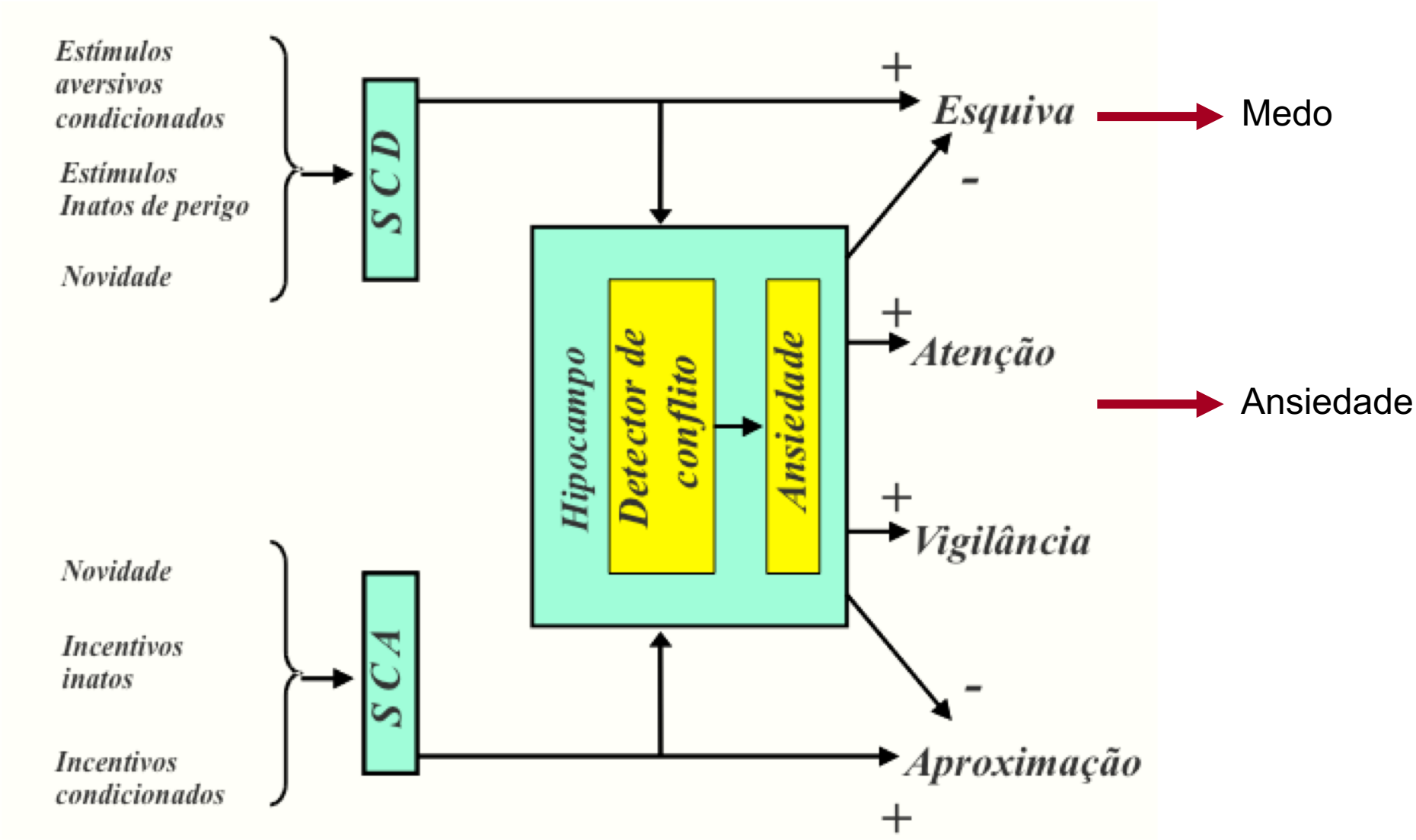
3) Perigo proximal

Imobilidade / Fuga / Luta

Deakin and Graeff: disfunctions in these structures would result in different anxiety disorders

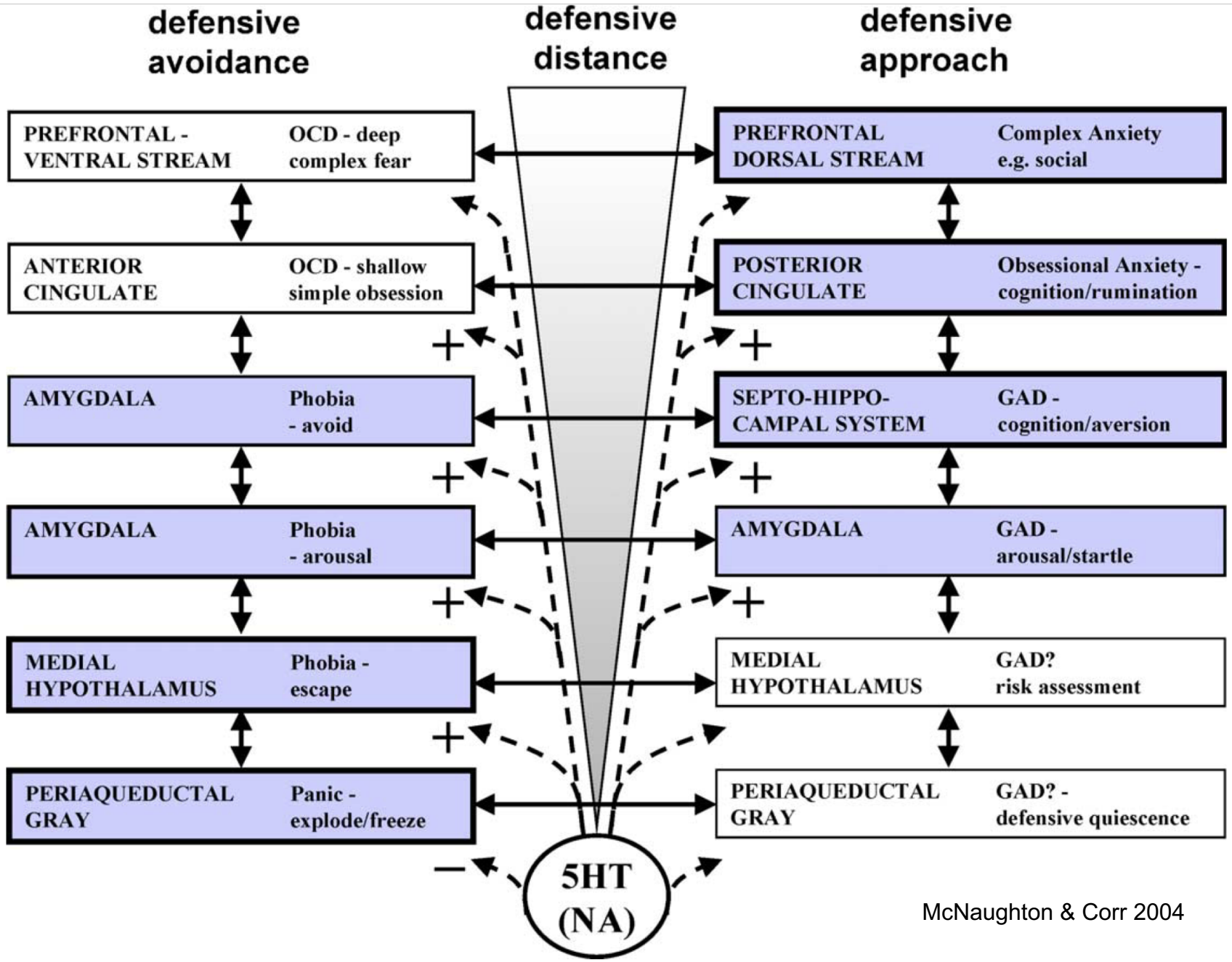
Danger	Defense response	Critical structure	Emotion	Disorder
uncertain, potencial	Inhibition, risk assess-ment	mPFC, hippocampus, amygdala, PAG	Anxiety	**Generelized anxiety**
Antecipa ted (CS)	Freezing		Anxiety	
Distal (CS)	Avoidance	amygdala		**Phobia**
	escape	Medial hypothalamus	Innate fear	
Proximal (UCS)	Flight, agression,	Dorsal PAG	Panic	**Panic**

Convergência de idéias (medo versus ansiedade)



Gray e McNaughton, 2002

Visão mais recente: sistemas paralelos com representações distintas



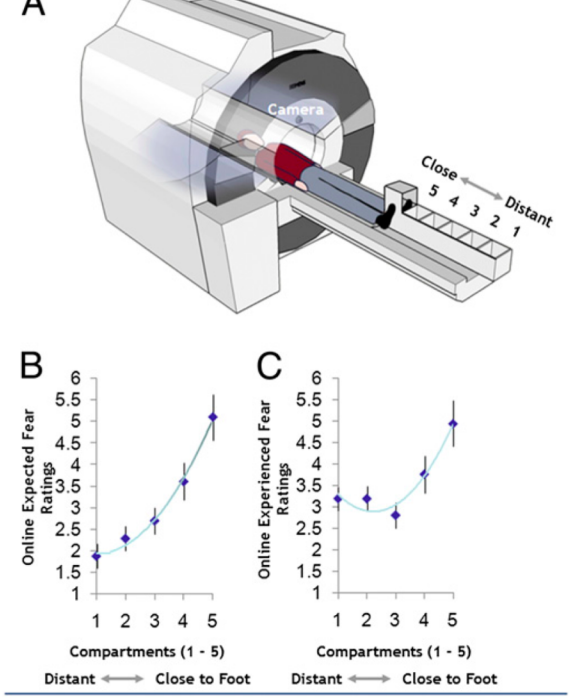
McNaughton & Corr 2004

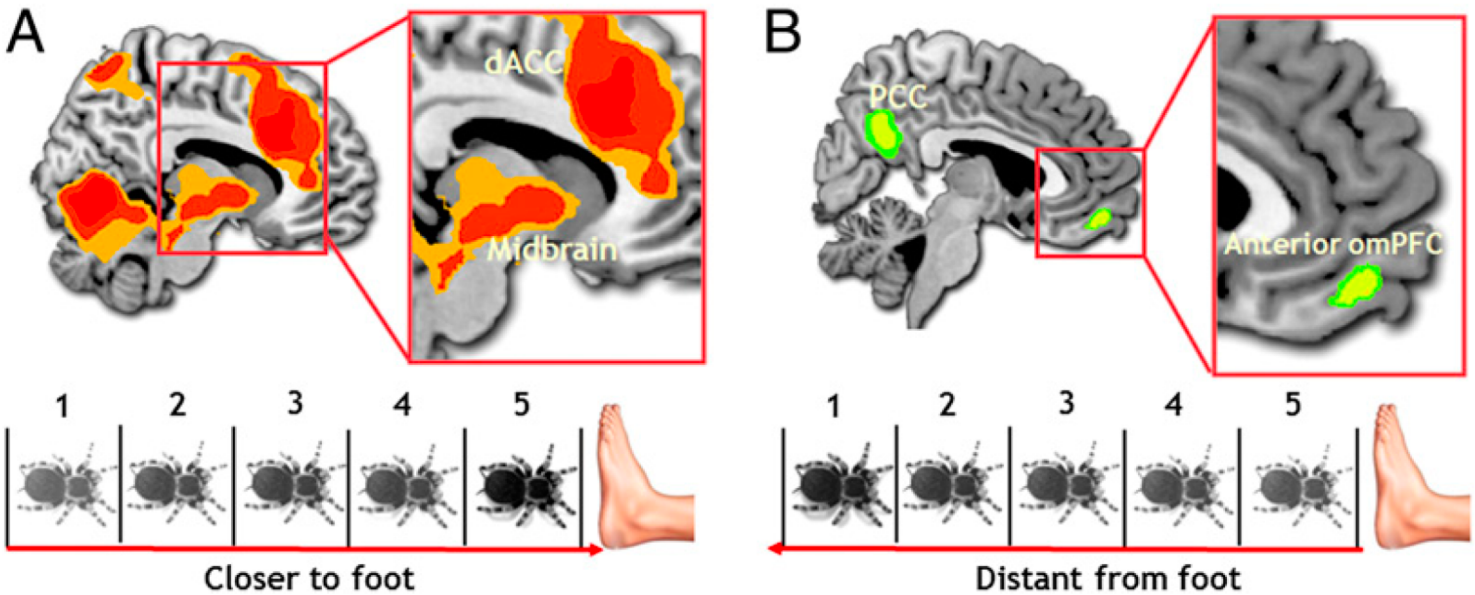
Teste da proposta dos Blanchards

Neural activity associated with monitoring the oscillating threat value of a tarantula

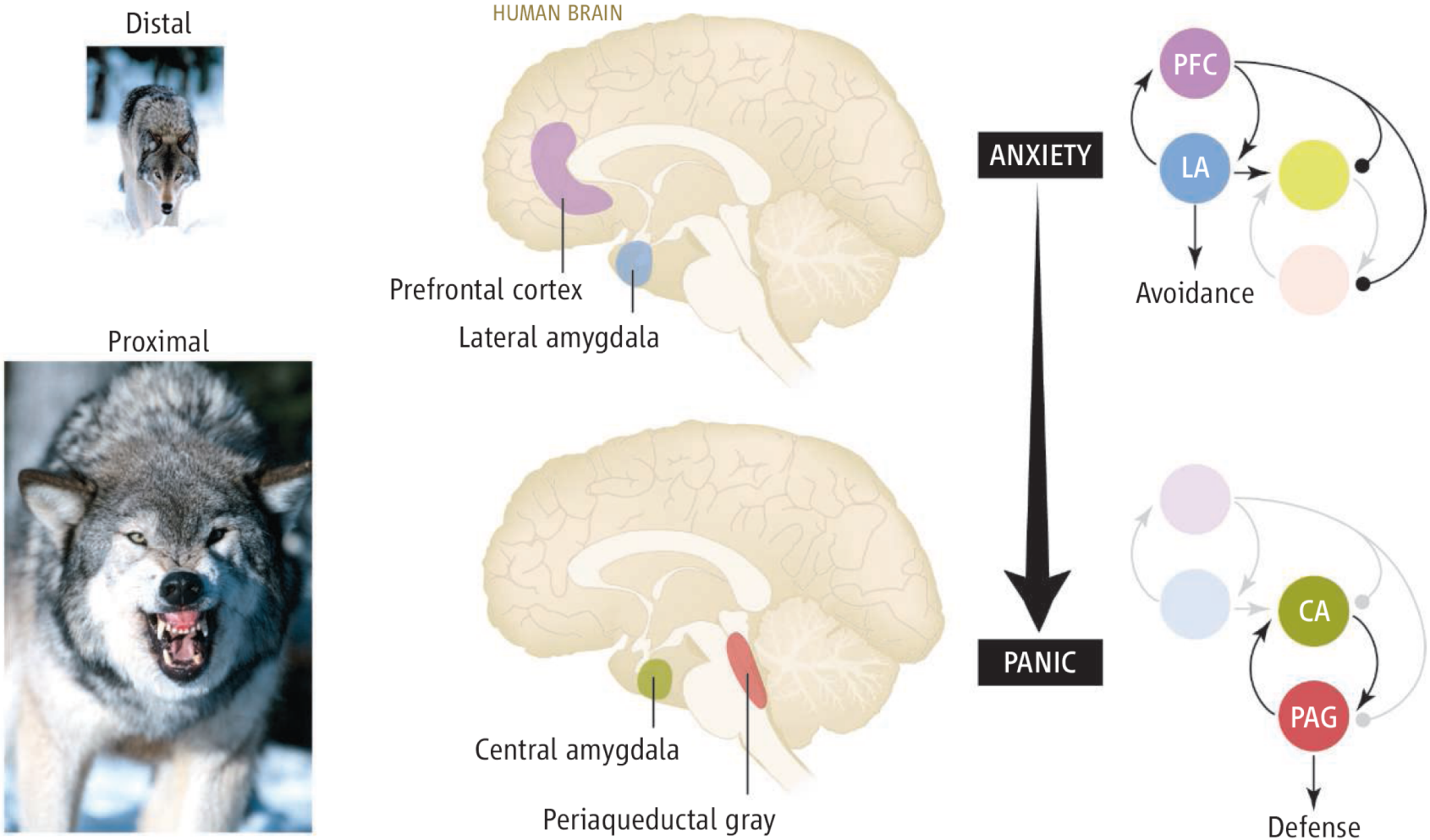
PNAS 2010

Dean Mobbs[a,1], Rongjun Yu[a], James B. Rowe[a,b], Hannah Eich[a], Oriel FeldmanHall[a], and Tim Dalgleish[a]





The threatened brain



Maren. Science (2007) 317:1043

Neuroimagem funcional dos <u>transtornos de ansiedade</u>

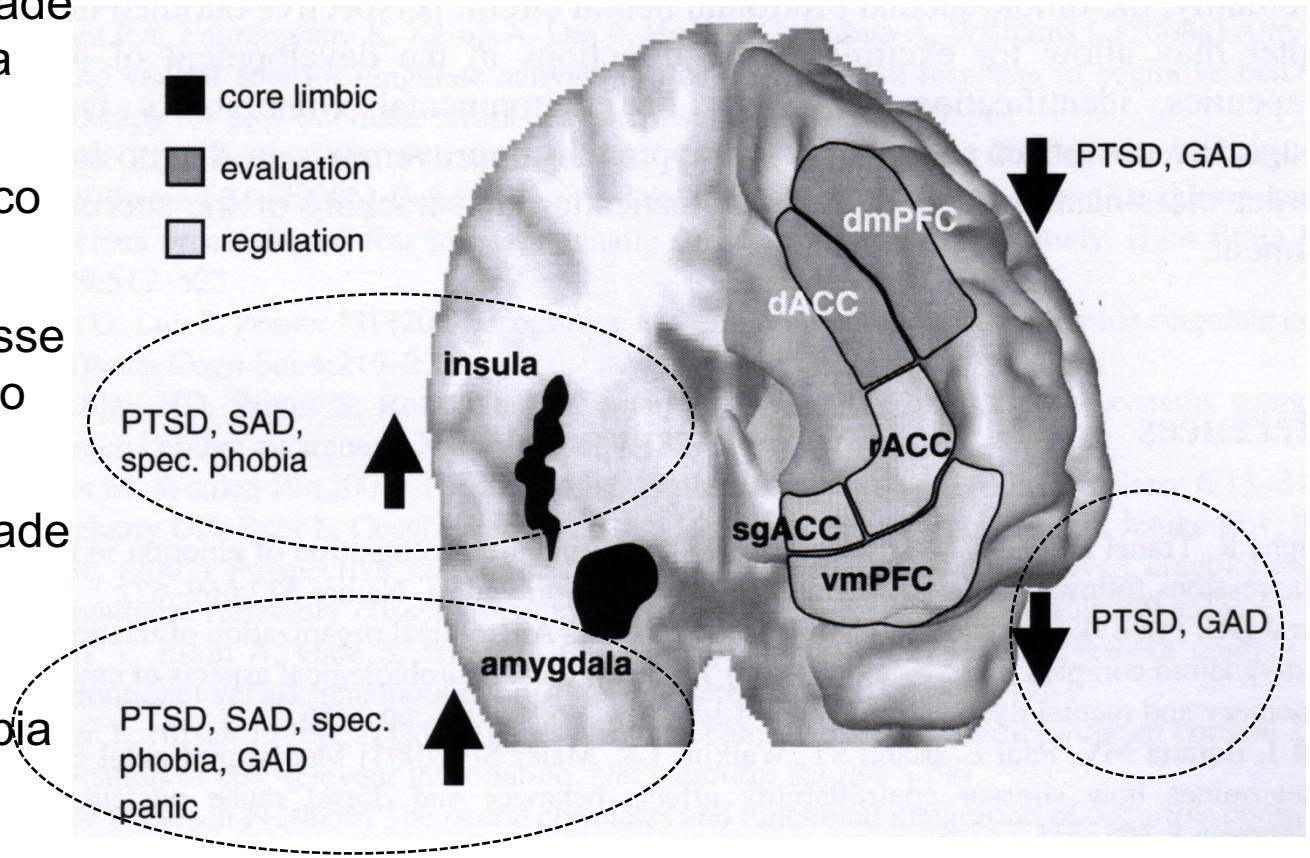
GAD: T. de ansiedade generalizada

Panic: T. do pânico

PTSD: T. de estresse postraumático

SAD: T. de ansiedade social

Spec. phobia: Fobia específica



Etkin A. Functional Neuroanatomy of Anxiety: a neural circuit perspective. Stein MB, Steckler T (Eds) Behavioral Neurobiology of Anxiety and its Treatment. Springer, Heidelberg, 2010. Pp. 251-277.

Transtorno Obsessivo-compulsivo (principais obsessões e compulsões)

Table 1. Common Obsessions and Corresponding Compulsions in Obsessive-Compulsive Disorder

Obsessions[a]	Specific Examples	Compulsions[b]	Specific Examples
Fear of contamination[c]	Preoccupation or disgust with bodily waste; repetitive concern of spreading illness	Cleaning or washing	Excessive hand washing or cleaning of household items (long after they are reasonably clean)
Persistent doubting	Anxiety that the house door is unlocked despite having just locked it, or that the oven is turned off despite having just turned it off	Checking	Repeatedly checking that oven is off, doors are locked; driving back along a road to ensure that no one was injured; excessively checking writing to ensure no error was made
Violent or sexual intrusive thoughts	Intrusive, unwanted violent or horrific images; unwanted sexual images of strangers, family, friends	Repetitive "undoing" thoughts	Repeated, "neutralizing" thoughts (eg, "I am not a violent person," repeated asking for reassurance that one did not commit a violent or unwanted sexual act)
Fears of causing harm	Intrusive fears of dropping an infant one is holding; fear of inadvertently hitting pedestrians when driving	Repeated behaviors, checking	Repeatedly driving past crosswalks to check for injured pedestrians
Symmetry	Excessive worry and distress if items on a bookshelf are not arranged symmetrically	Ordering or arranging	Repeatedly arranging books on a bookshelf so that the spines are exactly aligned
Religious scrupulosity	Excessive concern with "right vs wrong"	Religious compulsions	Excessive prayer or apologies to God; need to tell or confess
Superstitions	"Lucky" or "unlucky" numbers or colors	Superstitious behaviors	Avoiding writing unlucky numbers; repeating activities a certain "lucky" or "right" number of times

[a] Obsessions are unwanted, repetitive thoughts.

[b] Compulsions are repetitive behaviors or thoughts. Often, but not always, performed to address anxiety associated with obsessions. Avoidance behaviors are also common in response to many obsessions. For example, an individual with an obsessive fear of dropping infants may avoid interacting with children altogether.

[c] Individuals with contamination fears may not use public bathrooms or public transportation.

JAMA | Review

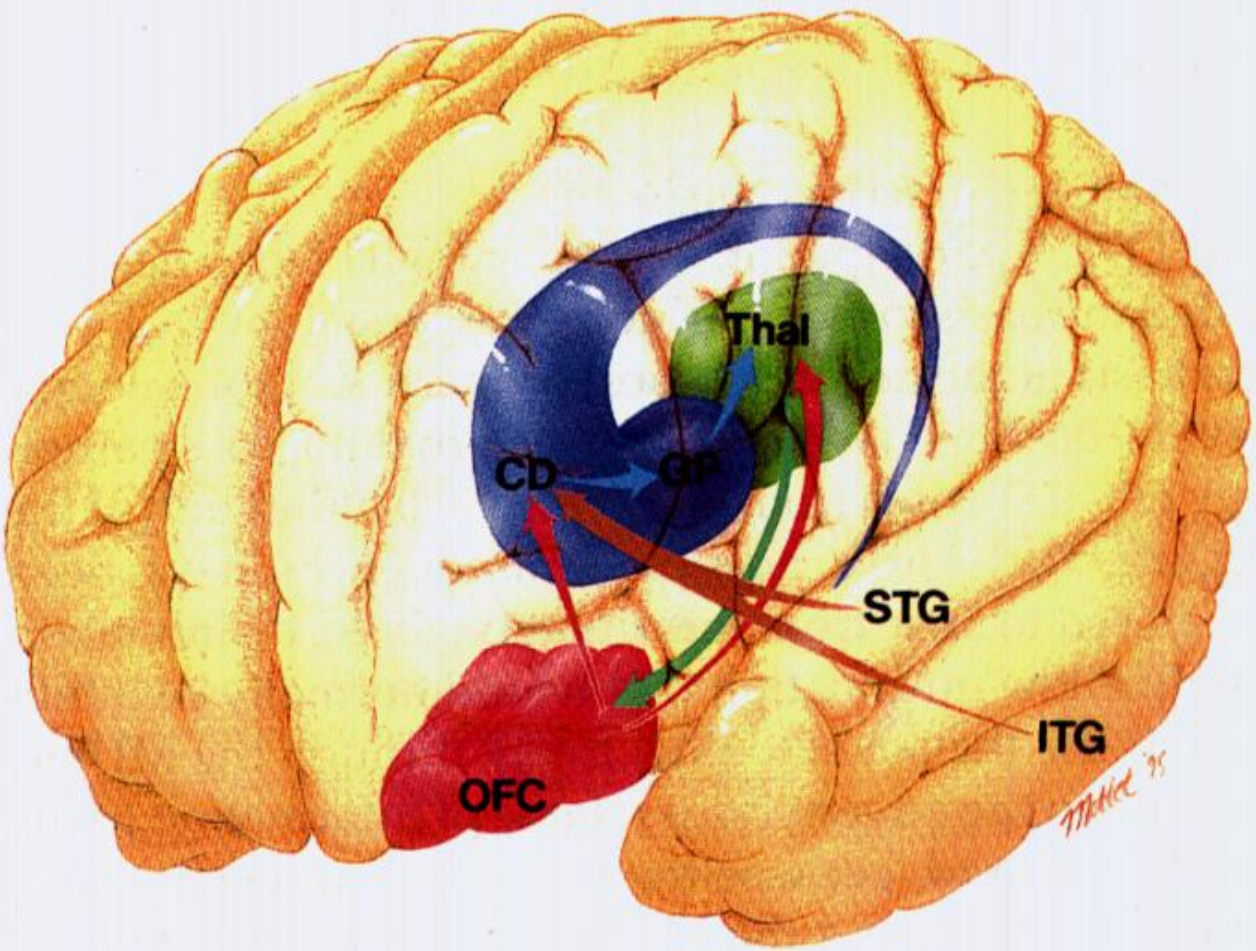
Obsessive-Compulsive Disorder
Advances in Diagnosis and Treatment

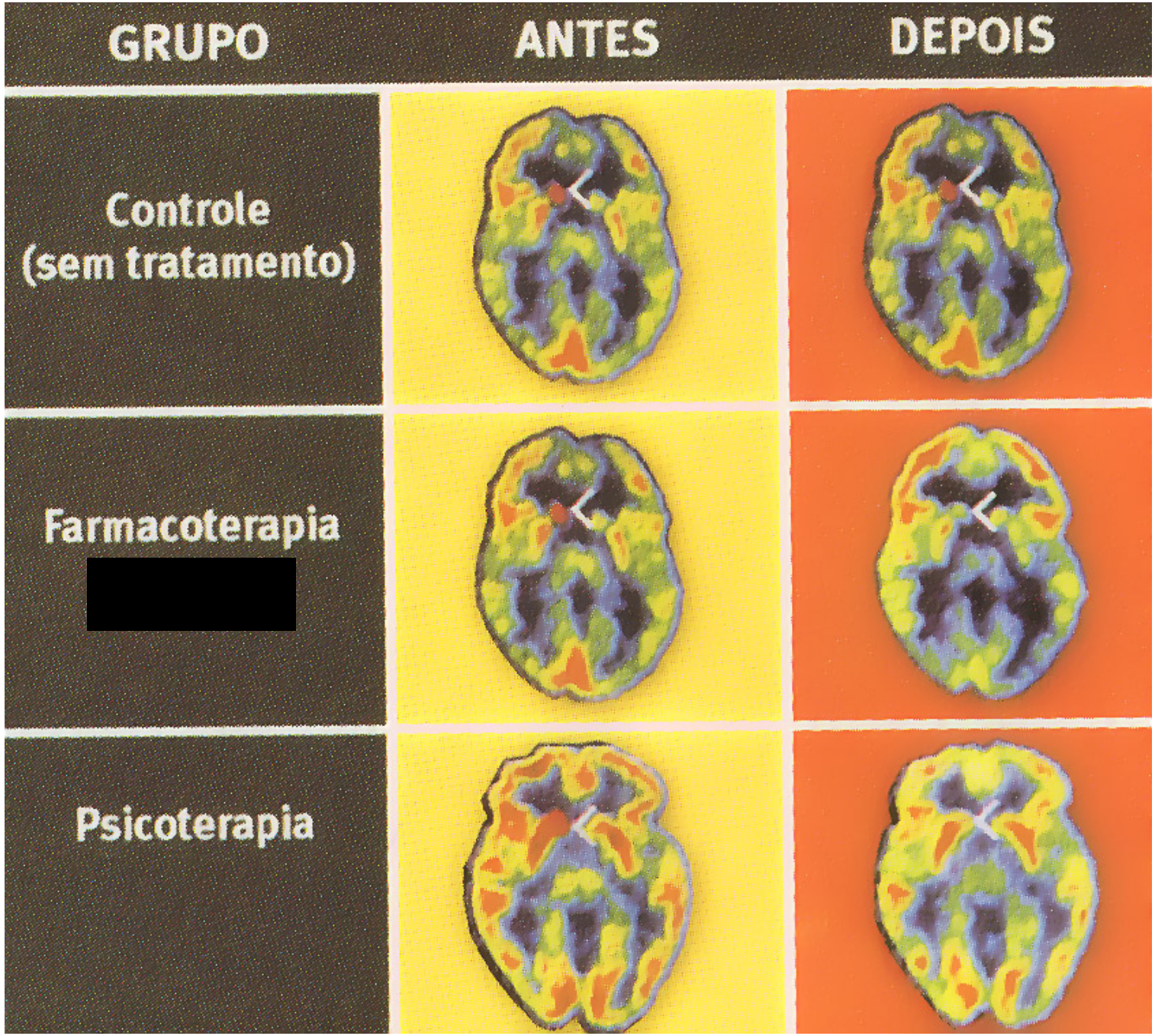
Matthew E. Hirschtritt, MD, MPH; Michael H. Bloch, MD, MS; Carol A. Mathews, MD

2017

Circuitos do TOC

FIGURE 9. The lateral OFC–basal ganglia loop. CD = caudate nucleus; GP = globus pallidum; ITG = inferior temporal gyrus; OFC = orbital frontal cortex; STG = superior temporal gyrus; Thal = thalamus.





De Lewis Baxter et al., modificado por
Cruz e Landeira Fernandez, 2001

Perspectiva evolutiva: transtornos de ansiedade como disfunções dos sistemas de defesa

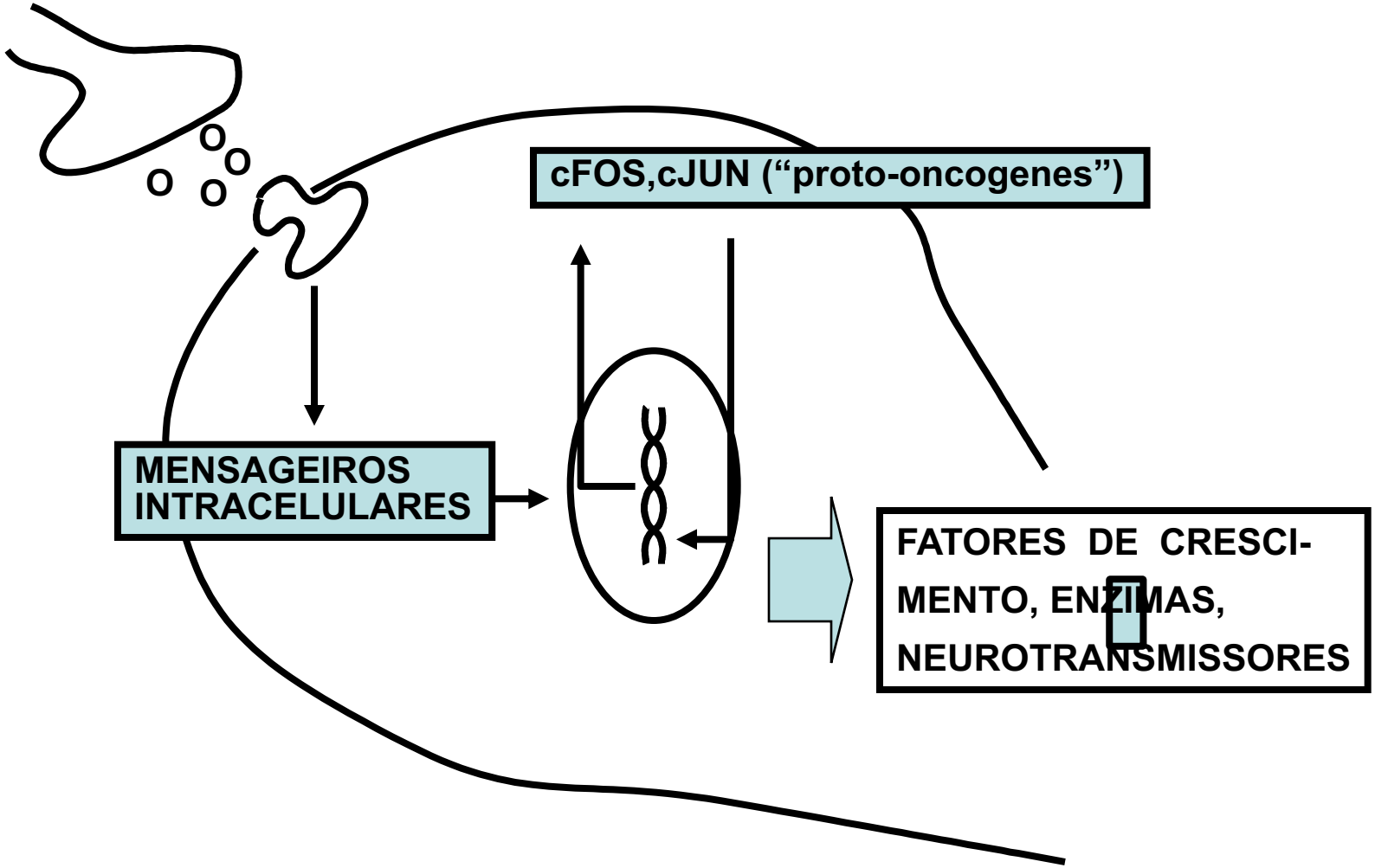
1. ansiedade generalizada, pânico e fobias específicas teriam relação com a defesa predatória.

2. ansiedade social estaria relacionado com submissão em resposta a ameaça intra-específica.

3. O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) à defesa contra germes e proteção territorial (a ansiedade pode ser encarada como manifestação secundária, e o TOC não seria ligado à defesa).

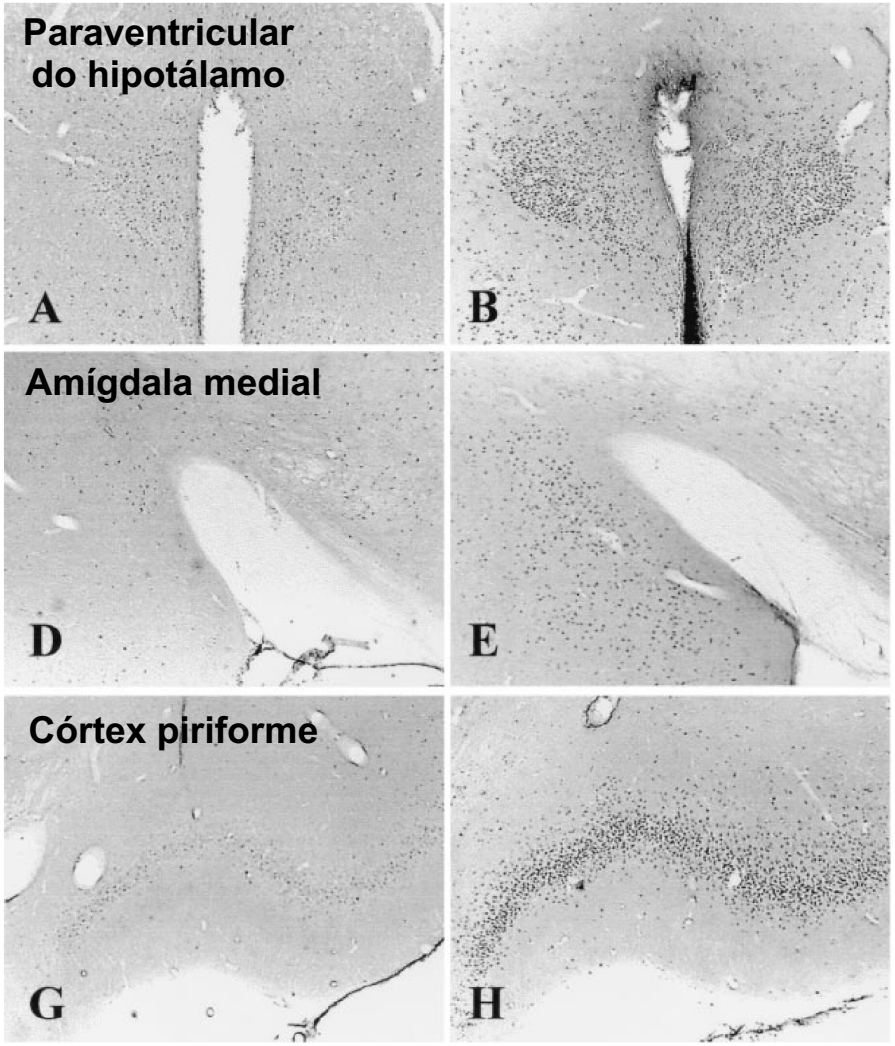
4. O PTSD estaria relacionado a déficts de extinção de memórias aversivas

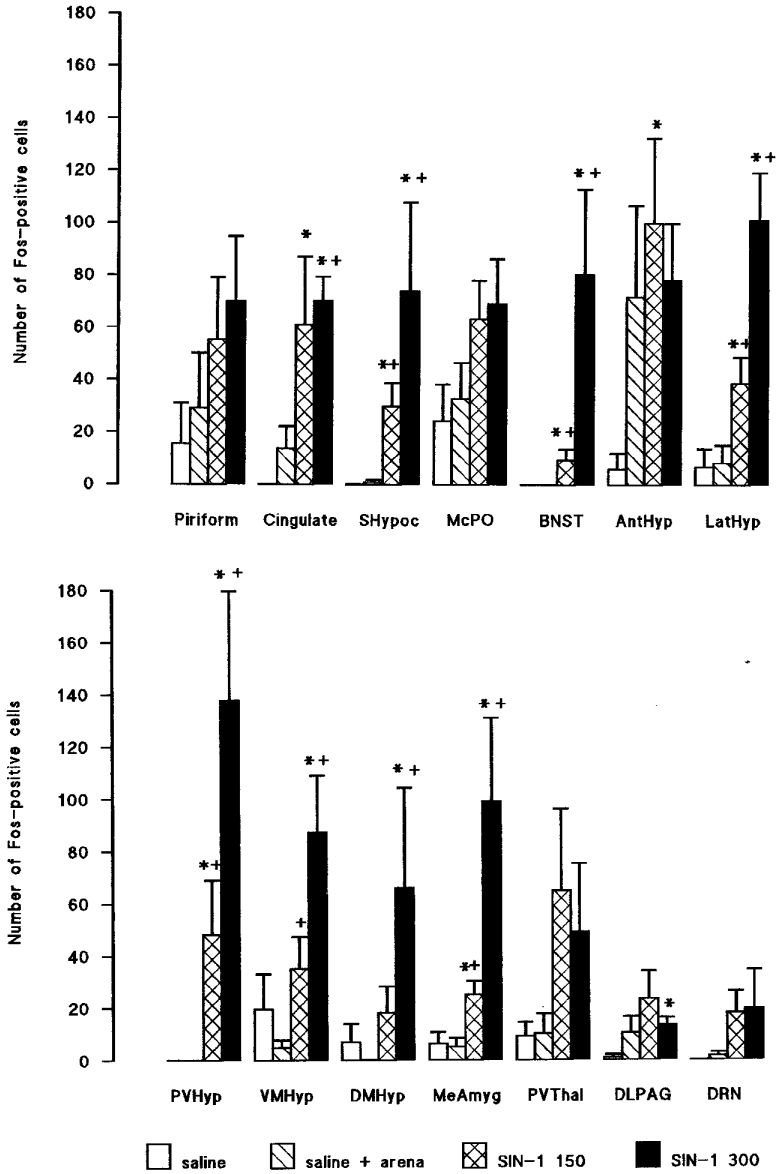
Contribuições de métodos morfo-funcionais em animais de laboratório: ex. cFos



Morgan & Curran, Mapping patters of c-fos expression in the central nervous system after seizures. Science 237:192, 1987

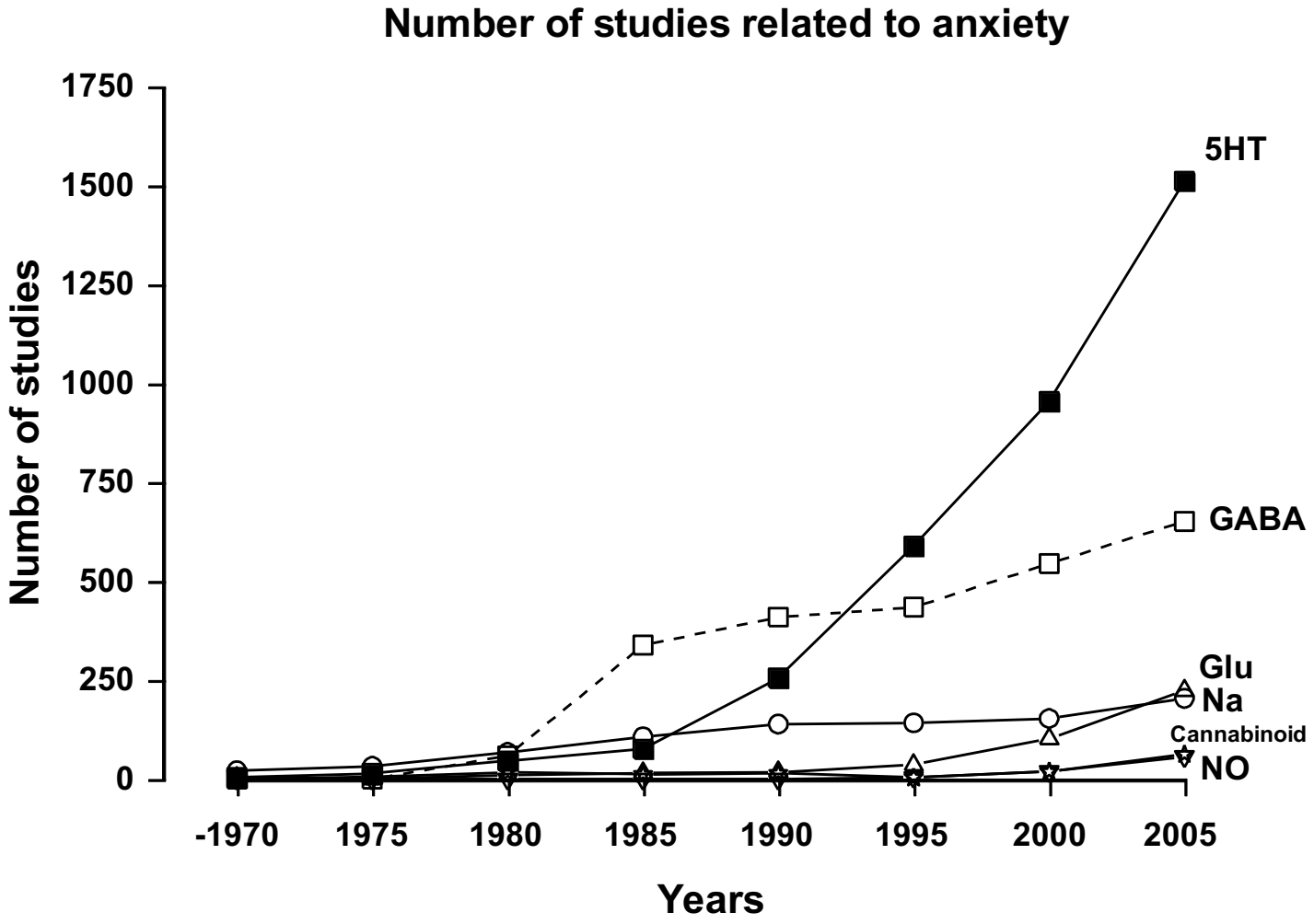
Controle **Estimulação PAG**



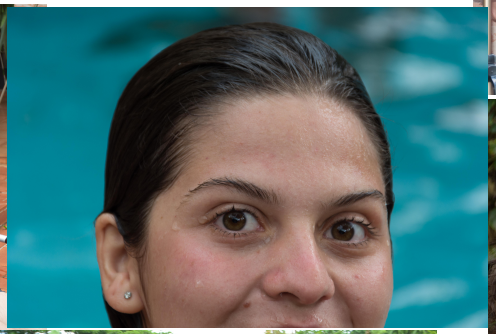


De Oliveira et al., 2000

“Neuroquímica da ansiedade”



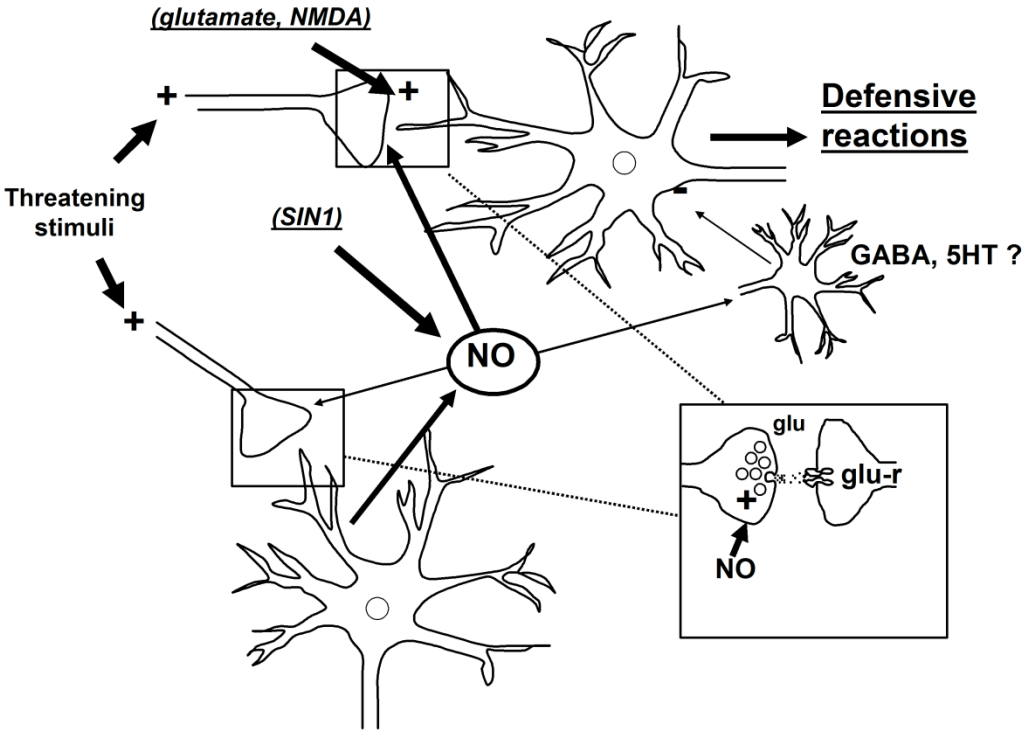
Avaliação 2018



Modelos animais de ansiedade

Funções dos modelos em Ciência:

- Analítica: representar e explicar a natureza
- Heurística: estimular a investigação e a criatividade



Modelos experimentais: reconstruções da natureza com o objetivo de permitir o estudo de um dado fenômeno

Modelos animais em psiquiatria: porquê?

-Predições sobre efeitos terapêuticos

- Investigação sobre a neurobiologia dos transtornos mentais

Modelos animais de psicopatologia: grande impulso com a descoberta dos psicofármacos modernos

Limitações de modelos animais em psiquiatria:

- Usualmente limitados a observações comportamentais
- Diferente dos transtornos mentais, envolvem situações restritas e simplificadas em populações geneticamente uniformes

Modelos animais de psicopatologia?

- Validade preditiva
  - Diferenciar falsos positivos e negativos
  - Manter relação de potência e características temporais
- Validade de face ou semelhança
  - múltiplas manifestações de transtornos
  - topografia do comportamento pode variar com a espécie
- Validade de construto teórico
  - Mais importante e difícil de avaliar

Outra classificação dos modelos animais de ansiedade (modificado de Handley, 1991)

	Emissão de resposta	Supressão de resposta
Estímulos aversivos secundários	Susto (startle) potencializado Comportamento condicionado de enterrar	Teste de conflito punição (Geller-Seifter, Vogel), resposta emocional condicionada
Estímulos inatos de medo	Reações a predadores, Ultra-sons por separação, Marble burying, Estimulação cerebral aversiva, Labirinto em T elevado	Labirinto em cruz elevado, Interação social, Neofobia, Labirinto em T elevado, Claro/escuro

O labirinto em X elevado

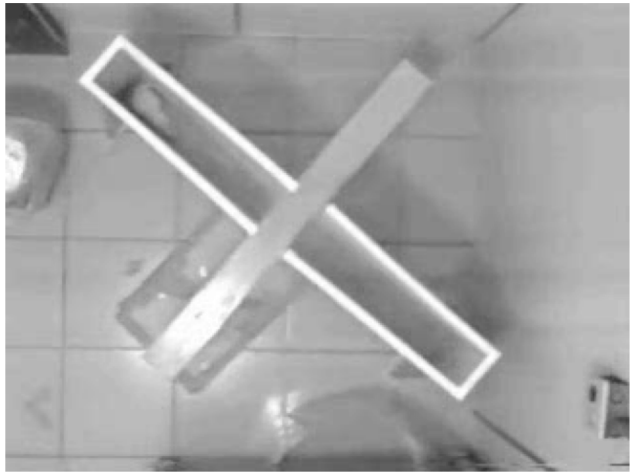
(Handley e Mitani, 1984)

Comportamento no LCE

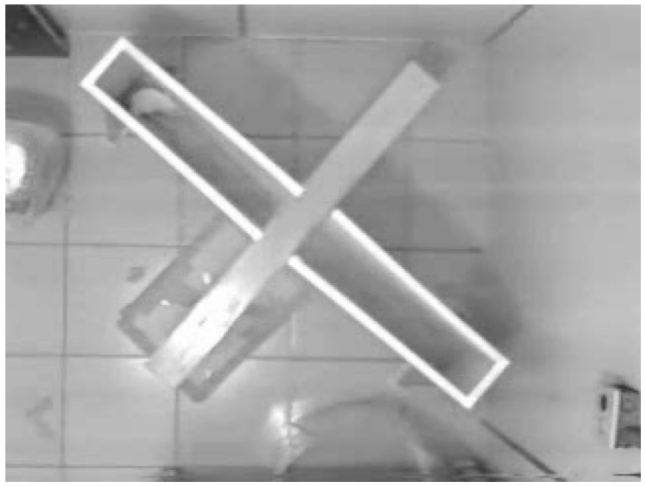
Sem ansiolítico

Com ansiolítico

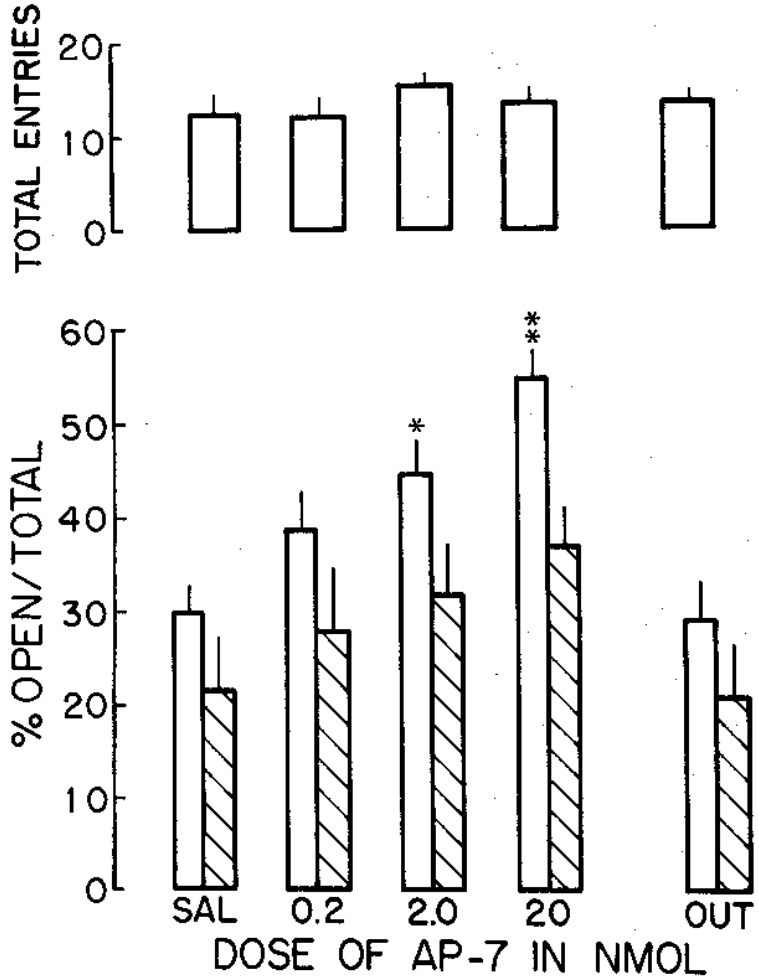
Exemplo de efeito de ansiolíticos no LCE: antagonismo de receptores NMDA de glutamato na SCPdl



Salina

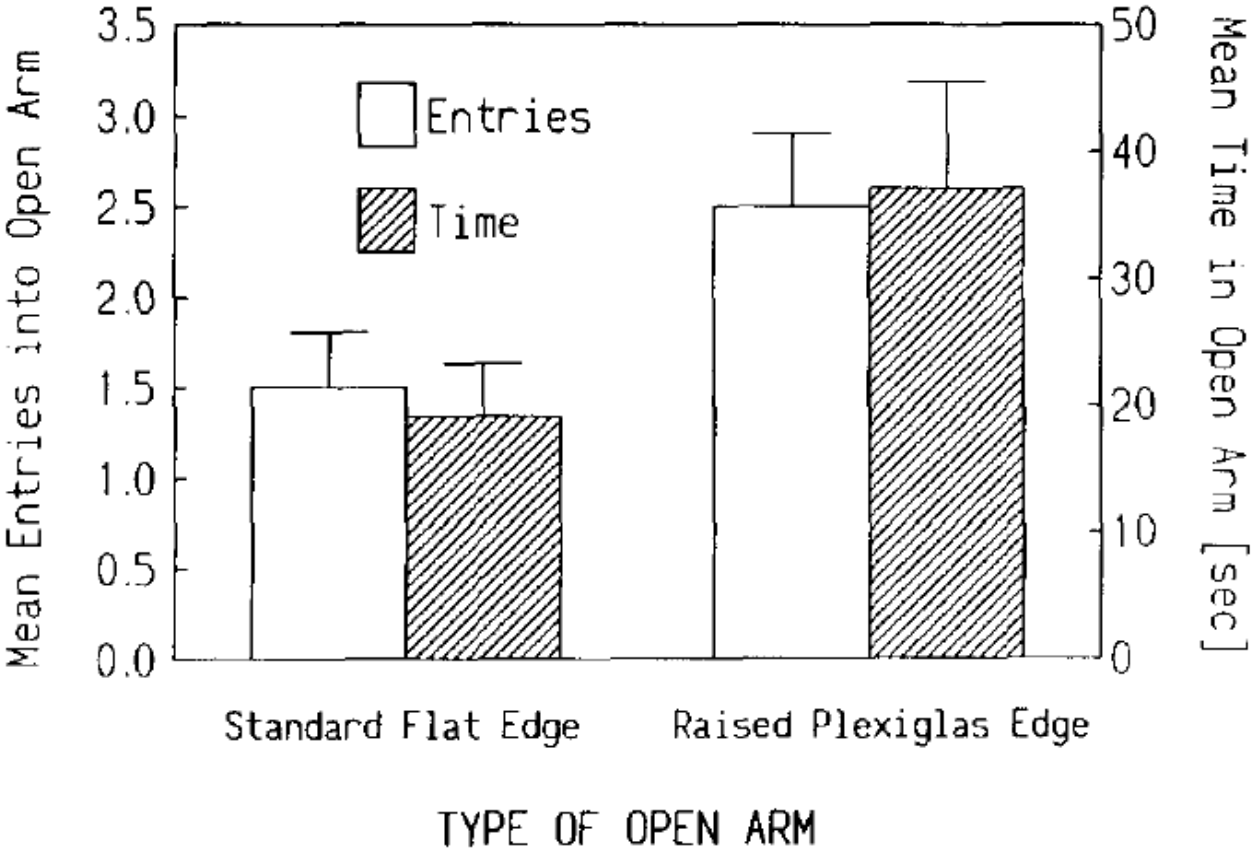


AP7 2 nmol



Guimarães et al. Psychopharmacol 1991

Porquê os roedores evitam os braços abertos do LCE?



Treit et al. 1993: anteparo de plexiglass aumenta exploração dos braços abertos

Porquê as entradas no braço fechado e a percentagem de entradas e tempo nos braços abertos são utilizados no LCE?

Table 3.3 Factor loadings from the elevated plus-maze test (loadings of <0.3 have not been included)

	Factor 1	Factor 2
No. open arm	0.93	–
Time open arm	0.96	–
No. closed arm	–	0.94
Time closed arm	−0.91	–
Total entries	0.50	0.84
Total time	–	0.84
% No. open arms	0.86	–
% Time open arms	0.97	–

No. = number of arm entries.
Time = time spent in arms.
Total time = time in open arms + time in closed arms (i.e. duration of test minus time spent in central square).

File (1992): análise fatorial do comportamento de 100 ratos no EPM

Visão sobre os modelos animais de psicopatologia?

Representações de transtornos psiquiátricos?

Representações de processos psicobiológicos fundamentais?

Modelos animais de transtornos de ansiedade

Modelo (Transtorno de ansiedade associado?)
Labirinto em cruz elevado (TAG)
Lamber punido (Vogel) (TAG)
Medo condicionado (TAG/PTSD)
Labirinto em T elevado (TAG)
Efeito ansiogênico de exposição a predador (modelo de PTSD?)
Comportamento de enterrar esferas (modelo de OCD?)
Estimulação da SCPD ou hipotálamo medial (Pânico)
Claro/escuro (TAG)
Supressão de alimentação por novidade (TAG)