

Psiconeuroendocrinologia do transtorno de estresse pós-traumático

Psychoneuroendocrinology of posttraumatic stress disorder

Juliana Elena Ruiz,¹ Jair Barbosa Neto,¹
Aline Ferri Schoedl,¹ Marcelo Feijo Mello¹

Resumo

Objetivo: Os autores realizaram uma revisão tradicional da literatura sobre os achados neurobiológicos das disfunções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal associados ao transtorno de estresse pós-traumático. **Método:** Os achados científicos relevantes foram descritos de acordo com a ordem cronológica de publicação e as características dos estudos, se eram pré-clínicos, relacionados à violência precoce como fator de risco e, finalmente, achados clínicos em pacientes portadores de transtorno de estresse pós-traumático. **Resultados:** Foi encontrada uma literatura rica de achados a respeito de disfunções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e transtorno de estresse pós-traumático. Os achados mostraram que o transtorno de estresse pós-traumático está associado a disfunções deste eixo e de estruturas cerebrais como o córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala. Os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático apresentam um aumento da responsividade dos receptores de glicocorticóides, sugerindo que a inibição do feedback negativo tem um papel importante na fisiopatologia do quadro. Estudos pré-clínicos com modelos animais de privação materna evidenciaram que, dependendo de quando o trauma ocorre, a disfunção do eixo será diferente. Os estudos clínicos mostram que o estresse precoce está relacionado ao desenvolvimento de psicopatologia durante a vida adulta. **Conclusões:** As disfunções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal relacionadas ao transtorno de estresse pós-traumático são evidências robustas e os mecanismos subjacentes a ele são cada vez mais compreendidos.

Descritores: Neuroendocrinologia; Transtornos de estresse pós-traumático; Hidrocortisona; Hormônio adrenocorticotrófico; Hormônio liberador de corticotropina

Abstract

Objective: To review the literature on neurobiological findings related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunctions associated with posttraumatic stress disorder. **Method:** The relevant scientific findings were described according to the date of publication and the characteristics of the studies: preclinical studies, studies on early life violence as a risk factor, and clinical findings related to patients diagnosed with posttraumatic stress disorder. **Results:** A rich literature on hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunctions and posttraumatic stress disorder was found. Neurobiological findings showed that posttraumatic stress disorder is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunctions and other brain-related structures: prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala. Posttraumatic stress disorder patients have low plasma levels of cortisol and present increased responsivity of glucocorticoid receptors, suggesting that the inhibition of negative feedback plays a significant role in the disorder pathology. Preclinical studies using animal models of maternal deprivation showed that depending on the moment the trauma occurred during the development, different hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunctions were produced. Clinical studies showed that early life stress is related to the development of psychopathologies during adulthood. **Conclusions:** There is robust evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunctions related to posttraumatic stress disorder, and the mechanisms underlying this association are being better understood.

Descriptors: Neuroendocrinology; Stress disorders, post-traumatic; Hydrocortisone; Hydrocortisone adrenocorticotrophic hormone; Corticotropin-releasing hormone

¹ Programa de Atenção às Vítimas da Violência, Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

Correspondência

Marcelo Feijo Mello
Rua Pedroso Alvarenga, 1046 - suíte 45
04531-004 São Paulo, SP, Brasil
Tel./Fax: (55 11) 3078-6829
E-mail: mf-mello@uol.com.br

Financiamento: Inexistente
Conflito de interesses: Inexistente

Introdução

O critério A do DSM-IV para transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) requer a presença de um evento estressante que tenha ameaçado a integridade emocional ou física do indivíduo, criando terror ou desespero.¹

O diagnóstico de TEPT possui três grupos de sintomas: 1) reexperimentar o evento traumático, 2) evitação e embotamento, e 3) excitabilidade aumentada.

As imagens são revividas sob a forma de lembranças intrusivas, reminiscências persistentes e pesadelos traumáticos, seguidos de angústia e reatividade psicológicas. A evitação é o esforço para evitar pensamentos, sentimentos, atividades ou pessoas relacionados ao trauma. O embotamento pode apresentar-se como um interesse diminuído nas atividades diárias, um sentimento de alheamento e um espectro restrito do afeto. O grupo da excitabilidade aumentada caracteriza-se por sintomas de insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração, hipervigilância e resposta de sobressalto exagerada.

Os estudos sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso autônomo (SNA) são críticos, pois estabelecem uma relação entre corpo/mente e o ambiente. Pensando de uma forma simplista, estaríamos tentados a procurar uma hiperativação desses sistemas, mas os achados científicos mostram uma realidade diferente.

O córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala estão relacionados ao eixo HPA. O hipocampo e o córtex pré-frontal são essencialmente inibidores, ao passo que a amígdala ativa o eixo HPA.² O eixo HPA é altamente sensível às alterações externas, que são o foco dos estudos sobre o TEPT. A resposta aos glicocorticóides (GC) poderia ser iniciada pela ativação direta do núcleo paraventricular por via nociceptiva (dor),³ respostas defensivas inatas (aversão aos predadores)⁴ ou associação sensorial multimodal (e.g. medo condicionado).⁵

Essas estruturas cerebrais estão profundamente relacionadas ao hipotálamo, onde o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é produzido pelos neurônios hipofisiotrópicos no núcleo parvocelular medial do núcleo paraventricular (NPV). Muitos estudos conectaram o hipocampo ao eixo HPA.⁶ A estimulação do hipocampo diminui a corticosterona em ratos e o cortisol em humanos,⁷ sugerindo que essa região iniba a ativação do eixo HPA.

O córtex pré-frontal também está implicado na regulação do estresse. O córtex do cíngulo anterior e as lesões da divisão pré-límbica aumentam o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a secreção de corticosterona em ratos e induz a produção de CRH pelo NPV após uma restrição forçada,⁴ sugerindo um papel específico na inibição do eixo HPA.

Supõe-se que a amígdala ative o eixo HPA. Sua influência é altamente mediada pelo núcleo amigdalóide central e medial, representando a projeção mais importante da amígdala no córtex cerebral, no hipotálamo e no mesencéfalo.² As lesões amigdalóides reduzem a corticosterona ou o ACTH após o estresse, ao passo que a estimulação aumenta a ativação do eixo HPA.²

Estudos pré-clínicos

Modelos de privação materna com roedores e necessidade de forrageamento variável em primatas mostraram que, dependendo em que estágio ocorreu o estresse, diferentes resultados seriam determinados; um foi denominado de 'efeitos do *timing*',⁸ levando a uma hipo ou hiperativação do eixo HPA durante a idade adulta do animal. Esses achados mostraram que os eventos precoces da vida são fatores de risco poderosos e, aparentemente, se esses eventos ocorrem durante períodos de desenvolvimento específicos, como a adolescência, os indivíduos possuem um maior risco de terem TEPT.

Ao mesmo tempo, outros estudos com ambiente enriquecido

produziram achados opostos com relação às respostas comportamentais e hormonais ao estresse. Branchi et al. estudaram ratos criados em ninhos comunitários, um ambiente precoce mais rico, similar à forma selvagem dos ninhos de muitas espécies de roedores.⁹ Eles acharam que os ratos criados nesses ninhos têm mais habilidade em interagir socialmente e sua aquisição de padrões de comportamento social era mais rápida do que os ratos criados isoladamente, tanto para comportamento dominante como para subordinado. Os primeiros possuem maiores níveis de fatores de crescimento neuronal, tais como os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Os autores concluíram que um ambiente socialmente rico está associado a uma melhor vida social durante a vida adulta, e que aqueles ratos estão associados por uma mudança notável nas neurotrofinas em áreas seletivas do cérebro, como o hipocampo e o hipotálamo.

O estresse prolongado leva a uma secreção aumentada de glicocorticóides e catecolaminas pela adrenal. A prolongada exposição a glicocorticóides causa a destruição dos neurônios localizados na área CA3 do hipocampo, reduzindo as entradas de glicose e aumentando as de cálcio nessas células.¹⁰ Devido aos níveis aumentados de glutamato e de glicocorticóides, uma maior mobilização de cálcio é gerada pela ativação dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) e por uma ativação de um sistema intracelular de segundos mensageiros, levando a uma cascata de efeitos celulares. Mecanismos celulares tentam recapturar o glutamato da fenda sináptica ou tamponar os íons de cálcio para evitar a acumulação dos radicais livres e a morte celular.

Gould et al. demonstraram os efeitos deletérios dos glicocorticóides na neurogênese.¹¹ A redução da neurogênese, a neurotoxicidade e o prejuízo da capacidade neuronal de sobreviver parecem ser responsáveis pela atrofia do hipocampo descrita em alguns pacientes com TEPT.¹²

Novos estudos devem descobrir como ocorre essa atrofia do hipocampo. Alguns estudos sugeriram que muitos neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina desempenham um papel nesse processo. Ademais, os baixos níveis de cortisol e os altos níveis do CRH podem contribuir para a atrofia. Os intrincados mecanismos da reação do organismo à violência poderiam ser mais bem conhecidos com o avanço de estudos pré-clínicos.

Violência contra crianças e adolescentes

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de TEPT na idade adulta, a exposição a eventos traumáticos, particularmente durante a infância, possui um papel significativo. Tal predisposição poderia variar de acordo com a frequência, intensidade e duração dos eventos traumáticos passados.¹³⁻¹⁶ No entanto, ela não é específica, pois ocorre em outros transtornos, como transtornos de humor, ansiedade, abuso de substâncias e transtornos de conduta e personalidade.¹⁷

Breier et al. recrutaram indivíduos com histórico de separação parental e encontraram uma alta proporção de indivíduos com condições psiquiátricas.¹⁸ Esses indivíduos tinham níveis mais altos de cortisol basal em comparação a controles. Heim et al. realizaram muitos estudos neuroendócrinos buscando correlações entre trauma precoce, depressão e a função do eixo HPA.¹⁹⁻²¹ Eles encontraram que um relato de trauma, mais do que um diagnóstico de transtorno depressivo maior, levou à disfunção no eixo HPA. A análise de regressão múltipla desses dados revelou que um histórico de trauma esteve relacionado à hiperatividade ao estresse, e que a interação entre abuso infantil e trauma foi o maior preditor de responsividade ao ACTH.

Carpenter et al. estudaram a concentração do CRH no líquido cefalorraquidiano (CRH/LCR) de 27 indivíduos deprimidos não medicados e 25 controles pareados.²² Os níveis percebidos de estresse durante os anos pré-escolares e da pré-adolescência foram verificados com uma escala de autopercepção. A diferença entre as médias de CRH/LCR dos pacientes e controles não teve significação estatística. No entanto, um modelo de regressão demonstrou que a percepção do estresse foi um poderoso preditor da alteração de CRH/LCR, ao passo que a depressão não teve esse poder. A adversidade perinatal e dos anos de pré-adolescência foi associada independentemente à concentração de CRH.

Maercker et al. entrevistaram adultos jovens de Dresden com relação à ocorrência de eventos traumáticos e depressivos e a crescentes sintomas de TEPT.²³ A amostra foi subdividida em sujeitos com traumas durante a infância (até 12 anos) e sujeitos com traumas durante a adolescência (após os 13 anos). Um quarto da amostra relatou um evento traumático. Aqueles que relataram um evento traumático durante a infância tinham razão de chance (OR) de 5,18 de desenvolver depressão, em comparação com 0,91 de desenvolver TEPT. Aqueles que relataram um evento traumático durante a adolescência tiveram uma OR de 0,19 de desenvolver depressão, comparada a 1,10 de desenvolver TEPT.

Os achados clínicos iniciais confirmaram que a presença de adversidade precoce, particularmente durante períodos suscetíveis, é um fator importante de risco de desenvolvimento de TEPT durante a idade adulta.

Estudos clínicos

Os estudos clínicos com pacientes de o TEPT estão fornecendo as primeiras evidências científicas de disfunção do eixo HPA. Os primeiros estudos avaliaram as catecolaminas e sua relação com o cortisol basal. Lemieux et al. avaliaram a norepinefrina, a dopamina e o cortisol na urina de 24 horas de 28 mulheres (11 com TEPT e abuso durante a infância, 8 com abuso durante a infância sem a presença de TEPT, e 8 sem abuso ou TEPT).²⁴ Os pacientes com TEPT tiveram níveis significativamente mais altos de norepinefrina, dopamina e cortisol, à diferença de outros achados com veteranos masculinos com TEPT. Os autores atribuíram essa diferença à idade de exposição à experiência traumática.

Mason e Jacobs encontraram uma proporção mais alta de norepinefrina/cortisol em pacientes com TEPT; eles especularam que isso ocorreu devido a um incremento de norepinefrina e não a uma elevação do cortisol.²⁵⁻²⁶

Estudos com veteranos apresentaram diferentes achados em comparação aos estudos com mulheres. Boscarino et al. encontraram que veteranos com TEPT tinham níveis de cortisol mais baixos e esses achados estão relacionados à presença do diagnóstico de TEPT.²⁷ Os veteranos com diagnóstico passado de TEPT não apresentaram essa disfunção do eixo HPA, sugerindo que o efeito traumático tende a desaparecer com o tempo e a melhoria clínica.

Yehuda et al., em uma série de estudos, confirmaram os achados de Boscarino et al.²⁸⁻³⁰ Eles encontraram que a disfunção estava relacionada a traumas específicos. A disfunção foi vista quando o evento traumático ocorreu durante operações de combate, e não em veteranos que apresentaram TEPT depois de voltarem para casa. O mesmo achado foi observado em sobreviventes do Holocausto com TEPT em comparação aos que não tinham TEPT e controles normais; somente os primeiros tinham níveis de cortisol mais baixos. Portanto, os autores afirmaram que existem diferenças na neurobiologia de traumas específicos, dependendo do momento em que eles afetaram o indivíduo. O baixo nível de cortisol está, provavelmente, relacionado a traumas significativos que levam ao desenvolvimento de TEPT, que permanece sintomático.

Novamente, o grupo produtivo de Nova York,³¹ tentando investi-

gar o TEPT a partir da disfunção do eixo HPA, avaliou o cortisol e os receptores de glicocorticóides (RG) após o teste de supressão de dexametasona (TSD) em 23 sobreviventes do Holocausto, 27 veteranos e 10 controles saudáveis. Eles encontraram um maior nível de cortisol e de supressão do RG nos linfócitos em sobreviventes de trauma mais velhos com TEPT, comparados com sobreviventes sem TEPT e controles. As respostas à dexametasona não estiveram relacionadas à gravidade de TEPT, mas ao número de anos após o evento traumático e à presença de sintomas de TEPT.

Estudando civis, Young e Breslau avaliaram uma amostra representativa da comunidade (n = 1.200).³²⁻³³ Esta amostra diferia de pacientes que procuravam serviços especializados, um indicador da gravidade do trauma e da especificidade dos sintomas. Nesta amostra, 265 sujeitos tinham sido expostos a trauma e 68 tinham diagnóstico presente ou passado de TEPT. O grupo exposto com TEPT tinha maior nível de cortisol salivar à noite, comparado ao grupo não exposto. Quando a comorbidade com transtorno depressivo maior (TDM) foi analisada, somente os indivíduos com essa comorbidade tinham níveis aumentados de cortisol. Pessoas somente com TEPT não diferiam dos controles com relação aos níveis de cortisol salivar. Esses dados sugerem que, nesses casos, o TEPT era provavelmente mais leve, pois os traumas não eram tão violentos (diferença entre violência e barbárie), em comparação com os dos sobreviventes do Holocausto ou veteranos, e não apresentavam a mesma disfunção do eixo HPA, o que sugere que o diagnóstico de TEPT deve ser reformulado para se tornar menos inclusivo.

Utilizando a mesma amostra, eles analisaram as catecolaminas coletadas durante duas noites consecutivas. O grupo com diagnóstico de TEPT tinha níveis significativamente mais altos de catecolaminas, em comparação ao grupo exposto sem diagnóstico de TEPT e ao grupo não exposto. Os que foram expostos à violência, mas sem diagnóstico de TEPT, tinham níveis significativamente menores de catecolaminas, em comparação com os indivíduos dos outros grupos. Os níveis de cortisol não diferiam entre os grupos; quando analisados em relação à comorbidade com depressão, o grupo somente com TEPT não diferia do grupo sem TEPT ou TDM. Mulheres com TDM e TEPT tinham níveis significativamente mais altos de cortisol. Os autores concluíram que o trauma propriamente dito não levou a um aumento contínuo do cortisol ou das catecolaminas. O TEPT está associado a níveis mais altos de catecolaminas; no entanto, sujeitos com TEPT não tinham alterações no cortisol urinário. É possível que esses dados possam ser reproduzidos em uma amostra específica de civis com diagnóstico de TEPT.

Rhoeleder estudou a sensibilidade do RG, por meio das concentrações da interleucina 6 (IL6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) após a ingestão de dexametasona (DEX), em 12 refugiados da Bósnia com TEPT e 13 controles.³⁴ Os pacientes com TEPT eram não-responsivos no período matutino e os níveis não aumentaram durante o dia. Eles necessitaram de uma dose mais baixa de DEX para suprimir as citocinas; a produção de IL6 estava significativamente aumentada nos pacientes, mas não a do TNF- α . Os autores concluíram que os refugiados com TEPT tinham hipocortisolismo associado à maior sensibilidade dos tecidos imunológicos a GC. Os achados de Yehuda et al. sobre uma sensibilidade aumentada aos RG em pacientes de TEPT começaram a ser reproduzidos por outros grupos.

Bremner et al. estudaram 52 mulheres com TEPT com e sem abuso sexual durante a infância por meio de uma avalia-

ção do eixo HPA.³⁵ Mulheres com histórico de abuso e diagnóstico de TEPT possuíam níveis de cortisol noturno mais baixos, em comparação aos de mulheres sem TEPT. A resposta do ACTH ao teste de provocação com CRF foi achatada em comparação à de mulheres não abusadas (mas não entre as que não tinham abuso e tinham TEPT). Não houve diferenças entre as respostas do ACTH ao CRF. Altos níveis de sintomas foram associados a baixos níveis de cortisol noturno. Esses achados levam à conclusão de que o abuso precoce está associado à elevação de CRF, sugerida por uma diminuição na sensibilidade hipofisária ao CRF, assim como abuso com TEPT foi associado à uma hipocortisolemia mais pronunciada na hora do almoço.

Lindauer et al. estudaram 24 policiais holandeses, 12 com TEPT e 12 expostos à violência, mas que não desenvolveram TEPT.³⁶ Entre os que tinham TEPT, oito tinham sido expostos à violência interpessoal e quatro a acidentes. Três deles tinham sintomas depressivos sobrepostos, com transtorno depressivo de leve a maior após o início do TEPT, que foi o diagnóstico principal. Indivíduos com TEPT tinham um volume menor do hipocampo em ambos os lados, cortisol salivar mais alto em comparação com os controles, mais perseverações e eram propensos a ter mais intrusões e pior memória de trabalho. Estes achados apresentaram um resultado oposto: um grupo específico de indivíduos, policiais com TEPT, tinha um aumento no cortisol, que os autores vincularam ao prejuízo no hipocampo e na memória.

Gunnar et al. estudaram as concentrações seriadas de cortisol salivar em 18 órfãos romenos que permaneceram em uma instituição por pelo menos oito meses em condições de atenção muito ruins, comparados a 15 órfãos que foram adotados mais precocemente e permaneceram menos de quatro meses na instituição e 27 crianças de British Columbia (Canadá) criadas por suas próprias famílias.³⁷ Amostras de saliva foram coletadas quando as crianças tinham sido adotadas há pelo menos seis anos. Os órfãos romenos tinham uma média de cortisol mais baixa que os outros dois grupos. Não houve diferenças entre os grupos que tiveram adoção mais precoce e as crianças nascidas no Canadá. Quanto mais tempo os órfãos permaneceram na instituição, mais pronunciada era a disfunção do eixo HPA, mais baixo seu QI e sua altura. Os dois últimos fatores, no entanto, não interferiram no cortisol. Este achado demonstrou que crianças pequenas expostas à violência persistente e grave tinham níveis de cortisol reduzidos.

Na tentativa de pesquisar mais a hipocortisolemia, Yehuda et al. estudaram veteranos com e sem TEPT, utilizando o Teste de Supressão de Dexametasona (TSD), a fim de avaliar uma inibição do eixo HPA por meio de um feedback negativo aumentado.³⁸ A hipótese originou-se a partir de achados de uma hipersupressão na produção de cortisol e de uma maior diminuição nos RG em linfócitos após a administração de uma dose baixa de dexametasona a veteranos com e sem TEPT.

O TSD é utilizado para avaliar o feedback negativo de RG, particularmente no nível da hipófise. A inibição pelo feedback negativo é compatível com uma série de achados: 1) altos níveis de CRF no LCR; 2) resposta embotada de ACTH à infusão de CRF; 3) aumento no ACTH com alta dose de metirapona, suficiente para suprimir a produção de cortisol; e 4) inibição por meio de feedback negativo mediado por cortisol, tenham essas anormalidades ocorrido com níveis normais ou baixos de cortisol.

No entanto, alguns estudos divergiram desta tendência, apresentando um aumento na resposta do ACTH ao CRF em pacientes com TEPT, em comparação com controles, e uma resposta mais elevada de ACTH a um estressor psicossocial.^{19,39} Esses achados, associados a baixos níveis de cortisol plasmático, levaram à hipótese alternativa de que a disfunção do eixo HPA no TEPT era devida à uma insuficiência adrenal subclínica ou à

uma baixa secreção adrenal.

Como o feedback negativo de cortisol atua em muitos níveis, a inibição aumentada pelo feedback negativo por meio do aumento da sensibilidade dos RG deveria diminuir o ACTH e o cortisol em níveis comparáveis. De acordo com esse modelo, a produção de cortisol pelas adrenais era primariamente dependente da secreção de ACTH. A hipótese alternativa deve produzir uma proporção mais alta entre ACTH e cortisol, particularmente notável quando há um aumento de CRF. Portanto, o aumento na inibição do feedback negativo não deve modificar a proporção entre ACTH e cortisol, ao passo que a baixa produção de cortisol pela adrenal deve aumentar essa proporção.

Yehuda et al. testaram a hipótese avaliando as concentrações de ACTH e suas relações com o cortisol em resposta à uma baixa dose de DEX (0,5 mg).³⁸ Eles estudaram 29 homens e 9 mulheres (19 com TEPT e 19 sem TEPT). Encontraram uma significativa redução de ACTH e de cortisol após DEX em indivíduos com TEPT, em comparação com aqueles sem TEPT.

Esses achados sugerem que baixos níveis de cortisol após DEX não se devem à baixa produção de cortisol pela adrenal ou à baixa sensibilidade adrenal ao ACTH. Este estudo amplia a hipótese de que um aumento no feedback negativo induzido pelo cortisol leve a uma inibição da produção de ACTH. O TEPT está associado à inibição da secreção de ACTH por meio da hipófise, produzida pelo aumento no feedback negativo induzido pelo cortisol.

Ainda que tenha sido encontrada uma grande diminuição de ACTH após DEX em pacientes com TEPT, este achado não explicou muito a responsividade central, já que a DEX não penetra facilmente a barreira hematoencefálica.⁴⁰

Tentando avaliar a responsividade central, Yehuda et al. avaliaram veteranos com e sem TEPT, que receberam baixas doses diárias (17,5 mg/dia) de hidrocortisona intravenosa (iv) ou placebo durante duas semanas.⁴¹ Os pacientes com TEPT tinham um maior decréscimo de ACTH, refletindo uma maior responsividade dos RG ao cortisol. Apesar de o cortisol possuir uma melhor capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica do que a DEX, ele é excretado do cérebro por meio de transportadores esteróides, tais como glicoproteínas P. Mesmo com um aumento de 2,5 na concentração de cortisol plasmático após a injeção de hidrocortisona, não podemos afirmar que foi suficiente para saturar as bombas de excreção cerebral, produzindo uma ação central. No entanto, os baixos níveis de ACTH demonstraram uma maior responsividade ao GC em TEPT, o que poderia refletir alterações centrais de GC.

Inslicht et al. estudaram os níveis de cortisol salivar em 49 mulheres que foram expostas à violência doméstica (15 com TEPT presente, 14 com TEPT passado e 20 sem TEPT).⁴² Foi encontrada uma correlação entre o tempo de exposição ao trauma e altas concentrações de cortisol salivar. Quanto mais recente o trauma, mais alto o nível de cortisol. O grupo com TEPT (passado e presente) tinha níveis mais altos de cortisol, mesmo quando os dados foram controlados pelas drogas que afetam o eixo. O grupo abusado tinha escores mais altos de depressão no HCL-90, mas a presença de depressão não teve correlação com os achados neuroendócrinos. O mesmo foi verdadeiro para a comparação entre mulheres com um episódio depressivo presente e aquelas sem um episódio depressivo (usando o SCID-I).

O estudo demonstrou que mulheres com TEPT ao longo da vida tinham níveis mais altos de cortisol. Os resultados foram obtidos a partir da amostra na comunidade; pessoas que não procuraram espontaneamente um serviço de saúde mental. Similarmente ao estudo feito por Breslau et al., os dados sugerem que é possível encontrar uma fisiopatologia diferente, dependendo do trauma específico e da população.

Santa Ana et al. examinaram o eixo HPA e o estresse subjetivo

em relação ao estressor físico (imersão da mão em água fria) em 89 pacientes com TEPT.⁴³ O ACTH, o cortisol e o estresse subjetivo foram medidos antes e depois do teste. Os indivíduos foram divididos entre controles (31), com TEPT devido a trauma na infância (25), e TEPT devido a trauma na idade adulta (33). Um achado consistente foi o de que 48% do grupo traumatizado era dependente de álcool.

Indivíduos com TEPT, independentemente do momento em que sofreram o trauma, demonstraram uma resposta menos robusta ao ACTH. Ademais, apesar da presença ou ausência de dependência de álcool, as vítimas de trauma durante a infância tinham menor cortisol basal e menores concentrações de cortisol em todas as medidas após estresse físico. Os pacientes com trauma durante a idade adulta não apresentaram uma recuperação dos níveis de cortisol até duas horas após o final do teste.

Otte et al., buscando alterações nos receptores de mineralocorticóides (RM), estudaram 11 pacientes com TEPT comparados a 11 controles. Os indivíduos foram tratados com 4 g de metirapona (para inibir a produção de cortisol a partir da adrenal).⁴⁴ No dia seguinte, eles receberam 0,5 mg de fludrocortisona, um agonista de RM ou placebo. O ACTH, o cortisol, e o 11-deoxicortisol foram avaliados nas amostras de sangue a cada 30 minutos, entre 14:00 h e 21:00 h. Comparando o placebo com a fludrocortisona, a última decresceu significativamente os níveis de ACTH e de cortisol em ambos os grupos. Pacientes com TEPT tinham níveis mais altos de cortisol e de ACTH após a metirapona, reforçando a sensibilidade aumentada aos RG em pacientes com TEPT, mas não houve diferenças com o uso de um agonista de RM, levando os autores a postular que não há diferenças quanto ao RM na função do eixo HPA em pacientes com TEPT e controles normais.

Griffin et al. aplicaram o TSD (com baixa dose de 0,5 mg) em 70 mulheres vítimas de violência e 14 controles sem histórico de trauma ou diagnóstico psiquiátrico.⁴⁵ Entre as vítimas, 15 tinham TEPT, 27 TEPT associado à depressão e 8 não tinham TEPT ou depressão. As vítimas de violência com TEPT, com ou sem depressão, tinham níveis mais baixos de cortisol em comparação aos outros grupos. As vítimas de violência com TEPT sem depressão tinham uma supressão mais alta de dexametasona, em comparação com indivíduos saudáveis e ao grupo com TEPT e depressão. Novamente, foram reforçadas as evidências a favor da hipótese de maior sensibilidade dos RG e o achado de baixos níveis de cortisol em vítimas de TEPT.

Discussão

A evidência científica de respostas do eixo HPA em pacientes de TEPT sugere que indivíduos suscetíveis expostos à violência extrema têm uma reação persistente ao estressor. Uma grande responsividade dos RG leva a uma diminuição na produção de ACTH e de cortisol. O baixo nível de cortisol poderia ser incapaz de "desligar" o sistema LC-SNS, causando hiperativação autonômica (levando a um incremento nos níveis de catecolaminas). O CRF aumentado poderia ser parcialmente responsável por sintomas como insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração, hiperexcitação e resposta de sobressalto exagerada em pacientes com TEPT.

Estudos de imagem com pacientes de TEPT mostraram dados consistentes sobre um volume diminuído do hipocampo.³⁶ Este achado poderia estar parcialmente relacionado à hiperatividade no sistema HPA.⁴⁶⁻⁴⁷

Estudos funcionais de imagem mostram uma hiperativação do núcleo da amígdala e uma resposta embotada do córtex pré-frontal e do giro do cíngulo anterior.⁴⁸

Esses achados são consistentes com a reverberação da memória (hiperativação límbica e temporal) e com a falta de elaboração da experiência, realizadas pelo córtex pré-frontal, sendo a rede neural distribuída pelo córtex, e a criação da representação.

A reverberação mnêmica se apresenta associada a sintomas concomitantes (hiperatividade). O indivíduo vive como se o trauma fosse ocorrer novamente a qualquer momento e necessita realizar todos os esforços para evitá-lo (evitação).

Não existe uma elaboração da experiência traumática. Ela não é incorporada ao *self*. O indivíduo com TEPT sente-se incapaz de atuar para evitar o trauma imaginário, que poderia acontecer a qualquer momento. Não confia em sua capacidade de atuar ou de decidir.

A reverberação da memória cria uma confusão entre imaginação e realidade. O indivíduo perde a percepção da realidade.⁴⁹ A compreensão da realidade e do tempo presente está distorcida pela percepção e pela ação.⁴⁹

Para compreender a realidade, o indivíduo necessita de um funcionamento mental saudável. Uma disfunção deste mecanismo pode levar à reverberação da memória e a idéias de incapacidade, insuficiência e ansiedade.⁵⁰ Essa psicopatologia tem uma correspondência fisiopatológica.

Podemos formular que o processo mental para que um sujeito suscetível fique doente é causado por uma intensa experiência traumática. Esse indivíduo cria uma sensação persistente de um perigo imaginário e sente que ele é real. O organismo reage com uma hiperativação do eixo HPA. É possível formular a hipótese de que, devido à intensidade da experiência (em um indivíduo suscetível devido a um estresse precoce na vida), a sensibilidade dos RG aumenta, diminuindo a produção de ACTH e de cortisol. A iminência das sensações de perigo leva à persistência na ativação simpática, já que o baixo nível de cortisol plasmático é incapaz de "desligá-la".

Essas hipóteses tentam relacionar dados científicos e clínicos. Novos estudos devem ser propostos para aumentar nosso conhecimento sobre as conseqüências psicológicas da violência em seres humanos. A medicina e a psicologia devem buscar novos métodos diagnósticos e tratamentos mais eficazes para as vítimas de violência. A busca pela inovação será mais efetiva se for baseada em evidências científicas.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington DC: APA; 1994.
2. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(8):1201-13.
3. Palkovits M. Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffrey Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(4):270-95.
4. Figueiredo HF, Bodie BL, Tauchi M, Dolgas CM, Herman JP. Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*. 2003;144(12):5249-58.
5. Van de Kar LD, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS. Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology*. 1991;54(2):89-95.
6. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*. 1997;20(2):78-84.
7. Dunn JD, Orr SE. Differential plasma corticosterone responses to hippocampal stimulation. *Exp Brain Res*. 1984;54(1):1-6.
8. Mathew SJ, Coplan JD, Smith EL, Scharf BA, Owens MJ, Nemeroff CB,

- Mann JJ, Gorman JM, Rosenblum LA. Cerebrospinal fluid concentrations of biogenic amines and corticotropin-releasing factor in adolescent non-human primates as a function of the timing of adverse early rearing. *Stress*. 2002;5(3):185-93.
9. Branchi I, D'Andrea I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early social enrichment shapes social behavior and nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in the adult mouse brain. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):690-6.
 10. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science*. 1996;273(5276):749-50.
 11. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 1999;46(11):1472-9.
 12. Cysneiros RS, Arida RM, Suchecki D. Neurobiologia do TEPT. In: Mello MF, Andreoli SB, Mari JJ, editores. *Transtorno de estresse pós-traumático*. Barueri, SP: Manole; 2006. p. 199-203.
 13. Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, Davis GC. Previous exposure to trauma and PTSD effects of subsequent trauma: results from the Detroit Area Survey of Trauma. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):902-7.
 14. Bromet E, Sonnega A, Kessler RC. Risk factors for DSM-III-R posttraumatic stress disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Epidemiol*. 1998;147(4):353-61.
 15. Davidson JR, Hughes D, Blazer DG, George LK. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med*. 1991;21(3):713-21.
 16. Ribeiro WS, Andreoli SB. Epidemiologia do transtorno de estresse pós-traumático: prevalência e fatores associados. In: Mello MB, RA; Andreoli SB, Mari JJ, editores. *Transtorno de estresse pós-traumático. Diagnóstico e tratamento*. Barueri, SP: Manole; 2006. p. 5-17.
 17. Zavaschi M, Sattler F, Poester D, Vargas CF, Piazenski R, Rohde LA, Eizirik CL. Associação entre trauma por perda na infância e depressão na vida adulta. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(4):189-95.
 18. Breier A, Kelsoe JR Jr, Kirwin PD, Beller SA, Wolkowitz OM, Pickar D. Early parental loss and development of adult psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(11):987-93.
 19. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000;284(5):592-7.
 20. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):575-81.
 21. Heim C, Newport DJ, Wagner D, Wilcox MM, Miller AH, Nemeroff CB. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety*. 2002;15(3):117-25.
 22. Carpenter LL, Heninger GR, Malison RT, Tyrka AR, Price LH. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):285-9.
 23. Maercker A, Michael T, Fehm L, Becker ES, Margraf J. Age of traumatization as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *Br J Psychiatry*. 2004;184:482-7.
 24. Lemieux AM, Coe CL. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med*. 1995;57(2):105-15.
 25. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L. Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(3):145-9.
 26. Jacobs SC, Mason J, Kosten TR, Kasl SV, Ostfeld AM, Wahby V. Urinary free cortisol and separation anxiety early in the course of bereavement and threatened loss. *Biol Psychiatry*. 1987;22(2):148-52.
 27. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol*. 1996;64(1):191-201.
 28. Yehuda R, Giller EL Jr, Mason JW. Psychoneuroendocrine assessment of posttraumatic stress disorder: current progress and new directions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993;17(4):541-50.
 29. Southwick SM, Yehuda R, Giller EL Jr, Perry BD. Platelet alpha 2-adrenergic receptor binding sites in major depressive disorder and borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 1990;34(2):193-203.
 30. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry*. 1995;152(12):1705-13.
 31. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(1-2):171-80.
 32. Young EA, Breslau N. Saliva cortisol in posttraumatic stress disorder: a community epidemiologic study. *Biol Psychiatry*. 2004;56(3):205-9.
 33. Young EA, Breslau N. Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: an epidemiologic community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(4):394-401.
 34. Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(7):745-51.
 35. Bremner JD, Vythilingam M, Anderson G, Vermetten E, McGlashan T, Heninger G, Rasmusson A, Southwick SM, Charney DS. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis over a 24-hour diurnal period and in response to neuroendocrine challenges in women with and without childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;54(7):710-8.
 36. Lindauer RJ, Olf M, van Meijel EP, Carlier IV, Gersons BP. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):171-7.
 37. Gunnar MR, Morrison SJ, Chisholm K, Schuder M. Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages. *Dev Psychopathol*. 2001;13(3):611-28.
 38. Yehuda R, Golier JA, Halligan SL, Meaney M, Bierer LM. The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1397-403.
 39. Rasmusson AM, Lipschitz DS, Wang S, Hu S, Vojvoda D, Bremner JD, Southwick SM, Charney DS. Increased pituitary and adrenal reactivity in premenopausal women with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;50(12):965-77.
 40. Miller AH, Spencer RL, Puleria M, Kang S, McEwen BS, Stein M. Adrenal steroid receptor activation in rat brain and pituitary following dexamethasone: implications for the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*. 1992;32(10):850-69.
 41. Yehuda R, Yang RK, Buchsbaum MS, Golier JA. Alterations in cortisol negative feedback inhibition as examined using the ACTH response to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):447-51.
 42. Inslicht SS, Marmar CR, Neylan TC, Metzler TJ, Hart SL, Otte C, McCaslin SE, Larkin GL, Hyman KB, Baum A. Increased cortisol in women with intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(7):825-38. Erratum in: *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(10):1295-6.
 43. Santa Ana EJ, Saladin ME, Back SE, Waldrop AE, Spratt EG, McRae AL, LaRowe SD, Timmerman MA, Upadhyaya H, Brady KT. PTSD and the HPA axis: differences in response to the cold pressor task among individuals with child vs. adult trauma. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):501-9.
 44. Otte C, Muhtz C, Daneshkhan S, Yassouridis A, Kiefer F, Wiedemann K, Kellner M. Mineralocorticoid receptor function in posttraumatic stress disorder after pretreatment with metyrapone. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):784-7.
 45. Griffin MG, Resick PA, Yehuda R. Enhanced cortisol suppression following dexamethasone administration in domestic violence survivors. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1192-9.
 46. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):755-65.
 47. Sapolsky RM. Stress hormones: good and bad. *Neurobiol Dis*. 2000;7(5):540-2.
 48. Williams LM, Kemp AH, Felmingham K, Barton M, Olivieri G, Peduto A, Gordon E, Bryant RA. Trauma modulates amygdala and medial prefrontal responses to consciously attended fear. *Neuroimage*. 2006;29(2):347-57.
 49. Janet P. *Névroses et idées fixes*. Paris: Alcan; 1898. Vol. 1. 492p.
 50. Sonenreich CC. *Escolhas do psiquiatra: saber e carisma*. São Paulo: Manole; 1985. 182p.