

Bases biológicas do transtorno de estresse pós-traumático

Biological basis of posttraumatic stress disorder

Frederico G Graeff

Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil

Resumo A pesquisa neuroendocrinológica dos sistemas fisiológicos envolvidos no estresse evidencia hiper função do eixo simpato-adrenal em conjunto com uma redução da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em pacientes com estresse pós-traumático (TEPT). Uma resposta prejudicada do cortisol aos estressores parece estar associada com um aumento da vulnerabilidade ao desenvolvimento do TEPT. O excesso de catecolaminas, sem o pareamento do aumento dos corticóides promoveria uma consolidação excessiva das memórias traumáticas e a indevida generalização para outras situações estressantes. Sintomas como o entorpecimento e *flashbacks* têm sido relacionados com o aumento de opióides endógenos. Estudos de neuroimagem evidenciam uma redução do volume hipocampal no TEPT, que tem sido relacionada a alterações cognitivas e anormalidades do eixo HHA encontrados no TEPT.

Descritores Trauma. Estresse. Hormônios. Hipocampo. Memória.

Abstract *Neuroendocrinological research on the physiological systems involved in stress evidenced hyper functioning of the sympatho-adrenal axis together with reduced activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD). An impaired corticoid response to stressors seems to be associated with enhanced vulnerability to PTSD. Excess catecholamines, unchecked by corticoids would promote over consolidation of traumatic memories and undue generalization to other stressful situations. Symptoms such as numbing and flashbacks have been related to endogenous opioids. Neuroimaging studies evidenced a reduction of hippocampal volume in PTSD patients, which has been related to both cognitive changes and abnormalities of the HPA axis that are found in PTSD.*

Keywords *Trauma. Stress. Hormones. Hippocampus. Memory.*

Introdução

Como o próprio nome diz, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma reação anormal a uma adversidade intensa. Daí a busca de suas bases biológicas ter se concentrado em aspectos neuroendocrinológicos das reações do organismo a agressões ambientais.

Ao estudar estímulos físicos e psicológicos capazes de ativar as glândulas adrenais, Walter Cannon elaborou, em 1914, o conceito de “reação de emergência”. Essa reação imediata à percepção de ameaça, mediada pela epinefrina, secretada pela medula adrenal, teria a função de preparar o organismo para luta ou a fuga. Em 1943, WR Hess e M Brueger denominaram-na “reação de defesa”, termo pelo qual é mais conhecida. O substrato neural desta reação foi determinado, sobretudo, por meio da estimulação elétrica subcortical. Estudos apontaram a amígdala, situada na profundidade do lobo temporal; o

hipotálamo medial, no diencefalo; e a matéria cinzenta periaquedutal do mesencefalo; como principais responsáveis pela organização das repostas comportamentais e neurovegetativas que compõem a reação de defesa. A ativação simpática compreende tanto o componente humoral, destacado por Cannon, como o nervoso, responsável por alterações no calibre das arteríolas, que desviam sangue das vísceras e da pele para o cérebro e os músculos esqueléticos, além de outras mudanças que dão sustentação fisiológica à demanda comportamental exigida pela luta ou fuga. Vias nervosas interligam tais estruturas, garantem seu funcionamento integrado, constituindo o chamado “sistema cerebral de defesa”.

Em 1936, Hans Selye elaborou o conceito de “síndrome geral de adaptação” (SGA) como “resposta inespecífica do organismo a qualquer demanda imposta a ele”. A alteração mais visível, comum a vários tipos de agressão física – calor ou frio

intensos, fome, contenção – era a hipertrofia da camada cortical da glândula adrenal, que secreta na circulação sanguínea os hormônios corticóides, classificados em mineralocorticóides e glicocorticóides. Os últimos aceleram o catabolismo, promovendo a utilização da energia armazenada no glicogênio hepático e nas gorduras, para reparação de danos sofridos pelo organismo. Selye delimitou três fases do SGA: reação de alarme, resposta aguda à agressão, que se sobrepõe ao conceito anteriormente discutido de reação de defesa; fase de resistência, quando se expressa a SGA; e exaustão, quando as reservas do organismo se esgotam e ele caminha para a morte. Notou, também, a atrofia do timo na SGA, órgão importante do sistema imunológico, prenunciando a moderna psico-imunologia. Selye tomou emprestado da ciência dos materiais a palavra “estresse”, que significa desgaste por uso prolongado, para designar a SGA. Esse termo passou a ser largamente empregado, com significado expandido para compreender tanto a resposta, como os estímulos e circunstâncias que o provocam, mais propriamente chamados de estressores.

Embora Selye tenha focado principalmente estressores físicos, delineou o papel da glândula hipófise ou pituitária na estimulação do córtex adrenal, via hormônio adrenocorticotrópico (sigla inglesa, ACTH), abrindo caminho para o conceito do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) como eixo hormonal do estresse. O funcionamento do eixo HPA é modulado por estruturas límbicas, como amígdala e hipocampo, responsáveis pela elaboração das emoções, podendo falar em eixo límbico-hipotalâmico-pituitária-adrenal ou LHPA. Em contraste com os estímulos que determinam a luta ou a fuga, as ameaças que acionam o eixo HLPA, como a punição inevitável e situações de conflito, produzem respostas de defesa passivas. Neste sentido, o conceito de “sistema de inibição comportamental”, que Jeffrey A. Gray identifica com a ansiedade e cujo fulcro está no sistema septo-hipocampal, refere-se a esse tipo de estressores. Além disso, segundo a hipótese formulada por JFW Deakin, a falência do sistema de resistência ao estresse crônico inevitável resultaria em transtorno depressivo, sendo o hipocampo a estrutura crítica.

Estes temas introdutórios estão desenvolvidos em um capítulo recentemente escrito por De Loos¹ e em livro editado por Graeff & Brandão.²

A seguir, resumiremos as principais alterações do sistema de defesa e do eixo LHPA, que foram até agora relacionadas com o TEPT.

Eixo simpático-adrenal

Há múltiplas evidências indicando que o eixo simpático-adrenal, ligado à reação de defesa, está hiperativado no TEPT. Por exemplo, a frequência cardíaca está mais elevada e sua variabilidade diminuída em pacientes com TEPT, avaliados muitos anos depois de iniciado o transtorno, o que indica uma ativação do sistema simpático e redução do tonus vagal.³ Num mesmo sentido, medidas psicofisiológicas mostraram, entre outras alterações, maior reatividade da condutância elétrica da pele e resposta ocular de sobressalto amplificada em presença de estímulos condicionados aversivos. Estímulos

evocativos da situação traumática original são particularmente eficazes para produzirem estas alterações.⁴ Testemunhando a hiperreatividade do sistema noradrenérgico central, o antagonista de receptores adrenérgicos do tipo α_2 , ioimbina, produziu maiores aumentos da pressão sanguínea e da frequência cardíaca em pacientes com TEPT do que em controles sadios.⁵ Como os receptores α_2 inibem tonicamente os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*, amígdala e hipocampo, presume-se que os tais efeitos da ioimbina sejam mediados pelo sistema noradrenérgico central.

A hiperativação do sistema de defesa no TEPT pode ser mediada pelo hormônio liberador de corticotropina (sigla inglesa, CRH) extra-hipotalâmico. Embora o CRH sintetizado no núcleo paraventricular do hipotálamo e liberado no sistema porta hipofisário participe da cadeia hormonal do eixo HPA, há uma extensa rede de neurônios contendo CRH, onde ele funciona como neurotransmissor. Os corpos celulares destes neurônios e/ou seus terminais estão localizados em estruturas límbicas envolvidas com a ansiedade, como a amígdala, o *locus coeruleus* e a matéria cinzenta periaquedutal. A injeção do CRH no interior dos ventrículos cerebrais de animais de laboratório resulta em alterações comportamentais sugestivas de aumento da ansiedade e depressão, além de ativação simpático-adrenal. Isso levou à conclusão de que o CRH inicia respostas características do estresse.⁶ Estudos em pacientes de pânico mostraram níveis elevados de CRH no líquido céfalo-raquidiano, os quais refletem o funcionamento do sistema extra-hipotalâmico.⁷ É interessante notar que a ativação dos neurônios extra-hipotalâmicos que contêm CRH pode não ser concomitante à das células neuro-secretoras do hipotálamo. Com efeito, estudos moleculares evidenciaram que a expressão dos genes do CRH no núcleo central da amígdala e no núcleo do leito da estria terminal estão dissociadas daquela do núcleo paraventricular.⁸ Isso poderia compatibilizar os achados de hiperativação simpático-adrenal com os de hipofunção do eixo HPA no TEPT, que serão abordados a seguir.

Eixo HPA

Dado que os pacientes com TEPT apresentam uma reação anormalmente intensa e prolongada a um estressor, era de se esperar uma ativação maior que o normal do eixo HPA. No entanto, os achados experimentais apontam para a direção oposta. Os resultados mais marcantes foram relatados por Yehuda et al e indicam uma associação entre redução dos níveis de cortisol e maior vulnerabilidade ao TEPT. Nesse sentido, tais autores mostraram níveis reduzidos de cortisol em sobreviventes do holocausto que apresentavam TEPT⁹ – (vide Yehuda 2003, neste suplemento), bem como uma correlação negativa entre a concentração de cortisol nos filhos adultos de sobreviventes e risco de TEPT nos pais.¹⁰ Esse último resultado aponta para um fator genético. Contudo, deve haver também fatores adquiridos, pois verificou-se que experiências estressantes prévias aumentam o risco para o TEPT, possivelmente por modificarem o funcionamento do eixo HPA. Como exemplo, foi verificado que mulheres apresentavam níveis de cortisol mais baixos após estupro, se já tivessem sido vitimadas anteriormente.¹¹

A secreção de cortisol é controlada por uma alça de retroalimentação (*feed-back*) negativa, que é ativada pela ação do cortisol circulante. Este atua sobre receptores de glicocorticóide situados no hipocampo, onde sua concentração é muito alta, bem como no hipotálamo e na hipófise, inibindo a secreção de ACTH. Nos pacientes de TEPT verifica-se uma hipersensibilidade desses receptores, atestada por uma resposta de supressão, aumentada à injeção de dexametasona.¹² Cabe recordar que o inverso ocorre no transtorno depressivo maior, sendo que cerca de 60% dos pacientes apresentam resposta atenuada à dexametasona e muitos têm níveis aumentados de cortisol circulante.

Síntese das alterações neuroendócrinas

Resumindo, pode-se dizer que os pacientes de TEPT apresentam hiperativação simpático-adrenal associada a hipofunção do eixo HPA. Quanto mais reduzida a função desse último, maior o risco de apresentar o TEPT. Admite-se que o cortisol tenha função de terminar a fase de alarme da reação de estresse, caracterizada pela ativação simpático-adrenal. Desse modo, a deficiência de cortisol, verificada no TEPT faria com que os pacientes ficassem estagnados na fase da reação de defesa.¹³ O que poderia explicar a maioria dos sintomas do TEPT, inclusive as alterações cognitivas, que serão abordadas a seguir.

Hormônios de estresse e memória

No TEPT há alterações cognitivas importantes, sobretudo no campo da memória. As memórias traumáticas tornam-se indelévels, sendo resistentes à extinção. Podem ser intrusas, interrompendo o sono e os pensamentos, e são evocadas por estímulos remotamente ligados à situação original, levando a pensar em dois defeitos nos processos psicobiológicos da memória: consolidação excessiva e falsa rotulação. Pesquisas em animais de laboratório e em seres humanos têm mostrado que memórias dotadas de conteúdo emocional são mais facilmente lembradas que as neutras – (vide Quevedo et al, neste suplemento), devido à ação de hormônios e neurotransmissores, que são liberados por ocasião das emoções e que promovem a consolidação dos traços de memória. Além disso, verificou-se uma associação entre o perfil neuro-humoral presente na aquisição, mais precisamente da configuração dos estímulos interoceptivos gerados por tais substâncias, e a capacidade de evocação. O valor adaptativo de tal processo é o de que em situações de mesma tonalidade emocional, memórias congruentes são evocadas, promovendo comportamentos apropriados às circunstâncias.¹⁴ Por exemplo, quando acuado, um animal se recordaria de outras vezes em que foi ameaçado e das estratégias de defesa que utilizou com sucesso.

Retornando ao TEPT, foi aventado que o excesso de catecolaminas por ocasião do trauma, não refreado pelos corticóides, levaria à consolidação excessiva das memórias traumáticas.¹³ Essa hipótese fundamenta-se em trabalhos experimentais, mostrando que catecolaminas facilitam a consolidação de memórias em ratos, sendo essa ação modulada por corticóides.¹⁵ Tais memórias passariam a ser evocadas em diferentes situações que provocam alarme, passando a fazer com elas novas associ-

ações. Com isso, haveria progressiva generalização de situações evocativas das memórias traumáticas.¹⁶

Há evidências sugestivas de que peptídeos, como a vasopressina e a ocitocina, além de opióides, possam participar dos processos de memória ligados ao TEPT. A β -endorfina provém do mesmo precursor peptídico que contém o ACTH, sendo igualmente liberada pela hipófise anterior em situações de estresse. Foi constatado que sintomas como embotamento afetivo e intrusão de memórias, com revivescência do evento traumático (*flashback*) e outros fenômenos dissociativos que ocorrem no TEPT, são aliviados pela naloxona, que é um antagonista dos receptores opióides do tipo μ .¹⁷ Esse achado sugere a participação de opióides endógenos nestas manifestações do TEPT.

Alterações cognitivas e volume hipocampal

O hipocampo tem sido implicado na aquisição da memória declarativa. Assim sendo, não é surpresa que tenha sido investigado com especial atenção no TEPT – graças às técnicas não invasoras de neuroimagem. A descoberta mais consistente, obtida por meio da morfometria aplicada a imagens de ressonância magnética nuclear, foi a redução do volume do hipocampo, originalmente descrita por Bremner et al.¹⁸ A atrofia do hipocampo foi também constatada na doença de Cushing e no transtorno depressivo maior, onde o nível de cortisol circulante está aumentado. Como evidências obtidas em animais de laboratório mostraram que os corticóides potencializam o efeito neurotóxico de aminoácidos excitatórios, foi aventada a hipótese de que a atrofia hipocampal fosse resultante do aumento de corticóides promovido pelo estresse.¹⁹ Explicação plausível para a depressão, mas que encontra dificuldades no caso do TEPT, pois os níveis de cortisol circulante estão reduzidos. Pode-se conjecturar que, no momento do trauma original, eles poderiam estar elevados, mas dificilmente haverá evidência comprobatória. Outras alternativas são alterações de neurotransmissores, como a serotonina, o ácido γ -aminobutírico (GABA) e o glutamato, bem como de fatores de crescimento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (sigla inglesa, BDNF), que participam de processos de neurogênese e neurodegeneração. No entanto, não está claro se a atrofia do hipocampo encontrada no TEPT é resultado do trauma ou já estava presente antes do acontecimento. No último caso poderia ser fator de vulnerabilidade, posto que o hipocampo tem importante papel na regulação do eixo HPA, conforme visto anteriormente.

Conclusão

Embora o conhecimento das bases biológicas do TEPT ainda seja insatisfatório, alguns achados parecem ser consistentes: o sistema CRH extra-hipotalâmico está ativado, com conseqüente aumento do tonus simpático-adrenal; a sensibilidade da retroalimentação negativa do eixo HPA está aumentada, levando a uma redução dos níveis de corticóides circulantes; e o volume do hipocampo está reduzido. Diversas hipóteses têm procurado relacioná-los com as alterações emocionais e cognitivas características do TEPT.

Devido às limitações do artigo, esta revisão focalizou alguns tópicos considerados mais centrais ao TEPT. Porém, há outros relevantes, que não foram explorados. Apenas para exemplificar, foram encontradas alterações do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide no TEPT,²⁰ o qual interage com os eixos simpático-adrenal e HPA. Sabe-se, também, que mulheres são mais suscetíveis ao TEPT que homens, possivelmente devido à influência de hormônios sexuais. Aspectos relativos à idade são importantes, não só porque a pesquisa fundamental mostrou que

experiências precoces de estresse determinam o funcionamento do eixo HPA no animal adulto, como também pela importância clínica do abuso infantil no TEPT.

Como a eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis para o TEPT é limitada, alimenta-se a esperança de que o conhecimento mais aprofundado de suas bases biológicas possa levar a melhores instrumentos terapêuticos. Nesse sentido, merecem atenção os esforços que vêm sendo realizados para desenvolver antagonistas dos receptores de CRH clinicamente utilizáveis.

Referências

1. De Loos WS. Neuroendocrinology of anxiety disorders: post-traumatic stress disorder. In: D'haenen H, den Boer JA, Willner P, eds. *Biological Psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons; 2002. p. 939-49.
2. Graeff FG, Bandão ML. *Neurobiologia das doenças mentais*. 5ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 1999.
3. Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Casuto Y. Power spectral analysis of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:627-9.
4. Orr SP, Metzger LJ, Pitman RK. Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin North Am* 1992;49:681-9.
5. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:266-74.
6. Lenz HJ, Raedler A, Greten H, Brown MR. CRF initiates biological actions in the brain that are observed in response to stress. *Am J Physiol* 1987;252:R34-39.
7. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:624-9.
8. Schulkin J, Gold PW, McEwen BS. Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implications for understanding the states of fear and anxiety in allostatic load. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:219-43.
9. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol in holocaust survivors with TEPT. *Am J Psychiatry* 1995;152:982-6.
10. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J, Aferiat DH, Breslau I, Dolan S. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 2000;157:1252-9.
11. Resnik HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW. Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry* 1995;152:1675-7.
12. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone admission in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:83-6.
13. Yehuda R, Harvey H. Relevance of neuroendocrine alterations in PTSD to cognitive impairments of trauma survivors. In: Read D, Lindsay S, eds. *Recollections of trauma: scientific research and clinical practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers Group; 1997. p. 1-22.
14. Izquierdo I, McGaugh JL. Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol* 2000;11:517-34.
15. De Wied D, Croiset G. Stress modulation of learning and memory. In: Jasmin G, Proshok L, eds. *Stress revisited 2: systemic effects of stress*. Basel: Karger 1991. p. 167-99.
16. Pitman RK. Posttraumatic stress disorder, hormones and memory processes. *Biol Psychiatry* 1989;26:645-52.
17. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: MacGraw-Hill 1996. p. 521-55.
18. Bremner D, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;154:624-9.
19. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-35.
20. Mason J, Southwick S, Yehuda R, Wang S, Riney S, Bremner D, et al. Elevations of serum free triiodothyronine, total triiodothyronine, thyroxine-binding globulin, and total thyroxine levels in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:629-41.

Correspondência: Frederico G. Graeff

Av. 9 de julho, 980 - 14025-000 Ribeirão Preto, SP, Brasil

Tel. (0xx16) 636 7325 - Fax: (0xx16) 635 0713

E-mail: fgraeff@keynet.com.br