

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Andressa Alcatrão Scarpitta**

**NEUROBIOLOGIA E PRINCIPAIS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO DE  
ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

**São Paulo**

**2022**

**Andressa Alcatrão Scarpitta - RA: SPGR011149**

**Neurobiologia e principais biomarcadores do Transtorno de Estresse  
Pós-traumático**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof<sup>a</sup> Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Scarpitta, Andressa Alcatrão

Neurobiologia e principais biomarcadores do transtorno de estresse pós-traumático / Andressa Alcatrão Scarpitta. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

63 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Doenças neuroinflamatórias 2. Hidrocortisona 3. Hipotálamo 4. Medo  
5. Receptores de N-Metil-D-Aspartato 6. Transtornos de estresse pós-traumáticos I. Xylaras, Beatriz Duarte Palma II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8

**Andressa Alcatrão Scarpitta**

**NEUROBIOLOGIA E PRINCIPAIS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO DE  
ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

São Paulo, 08 de Novembro de 2022

---

**Professor Orientador (Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras)**

---

**Professor Examinador (Profa. Dra. Silmara Batistela)**

**São Paulo**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Acima de tudo, agradeço a Deus.

Aos meus pais, Ailton e Adriana, por serem meus maiores exemplos de vida e por sempre me darem todo o suporte e apoio durante toda a minha vida.

À minha irmã, Amanda, por sempre ter as palavras que eu precisava ouvir, mesmo quando não queria e por estar ao meu lado em cada etapa.

Ao meu namorado, Matheus, pela paciência e por todo o carinho nesse processo longo e árduo.

Aos meus animais de estimação, Ameixa, Amora e Alecrim, por me fazerem companhia nas longas horas em frente ao computador e pelas lambidas na cara quando mais precisava.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os meus professores, mas em especial à Prof<sup>a</sup> Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras por ter acreditado em mim e por ter sido uma das minhas maiores inspirações durante a graduação.

“Sinto mil capacidades brotarem em mim. Ora sou brejeira, alegre, lânguida, ora melancólica. **Tenho raízes, mas sou fluida.** Toda dourada, fluindo...”

Virginia Woolf

## RESUMO

O Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) consiste em uma disfunção na extinção do medo após a exposição a um evento traumático causada, em partes, por alterações na percepção do medo que resulta em uma constelação de sintomas associados à reexperiência do trauma, memórias intrusivas, hiperexcitabilidade, irritabilidade, angústia e reações dissociativas. Estima-se que, de 70% da população exposta ao trauma, 6% desenvolve o transtorno. Sabe-se hoje que o TEPT é caracterizado por diversas alterações neuroendócrinas, imunológicas e cerebrais, tanto em sua estrutura quanto nos múltiplos circuitos neurais. Pode-se dizer que a neurobiologia do TEPT apresenta semelhanças ao estresse crônico, porém, um dos maiores avanços em sua compreensão é o condicionamento do medo. Regiões responsáveis pelo condicionamento do medo, plasticidade e memória são as principais acometidas pelo distúrbio, como a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal ventromedial e o córtex cingulado dorsal anterior. Em estudos de imagem, foram observadas reduções no volume hipocampal e uma hiperativação amigdalár. Disfunções na neurotransmissão e nas vias neuroendócrinas também estão presentes, como por exemplo, o aumento na concentração de noradrenalina, glutamato e CRH e a diminuição de cortisol. Como tratamento, há apenas dois medicamentos aprovados: a paroxetina e a sertralina, ambos inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Porém, são utilizados outros medicamentos ainda em estudo, como a cetamina, propranolol, venlafaxina, etc. Tratamentos não farmacológicos também são realizados, como por exemplo, o *mindfulness* e a terapia cognitivo-comportamental. Este trabalho teve como objetivo apresentar a neurobiologia do TEPT e seus principais biomarcadores, a fim de compreender melhor as hipóteses e evidências sobre o assunto. Foi realizado levantamento bibliográfico em plataformas digitais e livros relacionados à fisiologia neuronal, que serviram como base para este estudo. Atualmente o TEPT ainda é pouco compreendido, devido à complexidade dos sintomas, o que prejudica muito o diagnóstico e tratamento do portador.

**Palavras-chave:** Desregulação do medo. Estresse crônico. Neuroinflamação. Cortisol. Eixo HPA. Receptores NMDA.

## ABSTRACT

Post-traumatic stress disorder (PTSD) consists of a dysfunction in fear extinction after exposure to a traumatic event caused, in parts, by alterations in fear perception resulting in a constellation of symptoms associated with trauma reexperience, intrusive memories, hyperarousal, irritability, distress and dissociative reaction. It is estimated that out of 70% of the population exposed to trauma, 6% develop the disorder. It is known nowadays that PTSD is characterized by several neuroendocrine, immune and brain disruptions, both in its structure and in the multiple neural circuits. It can be said that the neurobiology of PTSD has similarities to chronic stress, but one of the greatest advances in its understanding is fear conditioning. Regions responsible for fear conditioning, plasticity and memory are the main ones affected by the disorder, such as the amygdala, the hippocampus, the ventromedial prefrontal cortex and the dorsal anterior cingulate cortex. In imaging studies, reductions in hippocampal volume and an amygdalar hyperactivation were observed. Dysfunctions in neurotransmission and neuroendocrine pathways are also present, such as increased concentrations of noradrenaline, glutamate, and CRH and decreased cortisol. As treatment, there are only two approved drugs: paroxetine and sertraline, both selective serotonin reuptake inhibitors. However, other drugs still under investigation are used, such as ketamine, propranolol, venlafaxine, etc. Non pharmacological treatments are also used, such as mindfulness and cognitive-behavioral therapy. This work aimed to present the neurobiology of PTSD and its main biomarkers, in order to have a deeper understanding of the hypotheses and evidence on the subject. A bibliographic survey was carried out in digital platforms and books related to neuronal physiology, which served as a basis for this study. Currently, PTSD is still not widely understood, due to the complexity of symptoms, which greatly hinders the diagnosis and treatment of the patient.

**Key-words:** Fear dysregulation. Chronic stress. Neuroinflammation. Cortisol. HPA axis. NMDA receptors.



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
AVP	Arginina-vasopressina
CCA	Córtex cingulado dorsal anterior
CBG	Globulina ligadora de corticosteróides
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CPF	Córtex pré-frontal
CPFvm	Córtex pré-frontal ventromedial
CS	Estímulo condicionado
CS+	CS reforçado
CS-	CS não reforçado
DSM	Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais
FDA	US Food and Drug Administration
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GR	Receptor glicocorticóide
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IL	Interleucina
IRSN	Inibidor da recaptção da serotonina-norepinefrina
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção da serotonina
LC	Locus coeruleus
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LH	Hormônio luteinizante
MR	Receptor Mineralocorticóide
NE	Noradrenalina
NMDA	N-metil D-aspartato
PACAP	Peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária
PCR	Proteína C reativa
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo

SERT	Transportador de serotonina
SGA	Síndrome Geral da Adaptação
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCC	Terapia Cognitivo-comportamental
TEA	Transtorno de Estresse Agudo
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-traumático
Th1	T-helper tipo 1
Th2	T-helper tipo 2
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TrKb	Receptor de tropomiosina B
US	Estímulo não-condicionado

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Representação da carga alostática

**Figura 2** - Representação da sinalização simpática e do Eixo HPA

**Quadro 1** - Critérios diagnósticos do Transtorno de Estresse Pós-traumático em adultos, adolescentes e crianças acima de 6 anos de idade

**Figura 3** - Regiões envolvidas no condicionamento do medo

**Figura 4** - A influência do estresse sob a memória do medo

**Figura 5** - Secreção e alvos do cortisol

**Figura 6** - Representação gráfica comparativa dos níveis de cortisol e noradrenalina do momento da exposição ao trauma até o estabelecimento de TEPT crônico

**Figura 7** - Ciclo vicioso das alterações relacionadas ao estresse contribuindo para a perda sináptica e a cronicidade do TEPT

**Figura 8** - Mecanismos envolvidos na neuroinflamação no TEPT

**Quadro 2** - Principais fármacos comumente utilizados no tratamento do TEPT, seus mecanismos de ação e objetivos terapêuticos

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivos primários	16
2.2 Objetivos secundários	16
3 METODOLOGIA	17
4 DESENVOLVIMENTO	18
4.1 Estresse	18
4.1.1 Contexto histórico	18
4.1.2 Alostase e carga alostática	19
4.1.3 Resposta ao estresse	21
4.2 Transtorno de Estresse Pós-Traumático	25
4.2.1 Sintomatologia e diagnóstico	27
4.2.1.1 Reexperiência do trauma	27
4.2.1.2 Distanciamento emocional	28
4.2.1.3 Alterações negativas em cognições	28
4.2.1.4 Hiperexcitabilidade psíquica	29
4.2.2 Fatores de risco e comorbidades	30
4.2.3 Neurobiologia	32
4.2.3.1 Condicionamento do medo	33
4.2.3.2 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal	37
4.2.3.3 Sistema Nervoso Autônomo e catecolaminas	39
4.2.3.4 Sinalização glutamatérgica	41
4.2.3.5 Neuroinflamação	44
4.2.4 Farmacoterapia do TEPT	46
4.2.4.1 Antidepressivos	47
4.2.4.2 Medicamentos em investigação	49
4.2.4.3 Terapias não farmacológicas	51
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
6 REFERÊNCIAS	54

## 1 INTRODUÇÃO

As primeiras características funcionais do Sistema Nervoso Autônomo foram descritas pelo fisiologista norte-americano, Walter Cannon, no início do século XX. Ao investigar as respostas viscerais a diferentes estímulos, notou que, em um cenário de estresse, as funções responsáveis por manter as reservas energéticas do organismo são imediatamente intensificadas. Frente a isso, propôs o conceito de “luta ou fuga” (*fight or flight response*). Anos depois, na década de 30, Cannon também propôs o conceito da homeostasia, como o equilíbrio da manutenção entre o meio interno, externo e os fluidos que os circundam. (GODOY, 2018)

Nas primeiras décadas do século XX, Sigmund Freud desenvolveu a hipótese de que o impacto de uma experiência traumática, tanto física quanto psicológica, poderia prejudicar a habilidade do indivíduo em lidar com situações cotidianas; e nomeou este conceito de “trauma psicológico”. A desregulação do sistema de estresse, envolvendo o Sistema Nervoso Simpático, o eixo hipotálamos-hipófise-adrenal, associados a eventos de vida traumáticos está diretamente envolvido na fisiopatologia do Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT). (PERVANIDOU, 2010)

O TEPT é descrito pela desregulação crônica dos sistemas que organizam uma série de comportamentos reflexos de sobrevivência provocada pela memória de um evento traumático, geralmente acompanhados por sintomas de sofrimento psicológico persistentes por um período superior a um mês. O transtorno é caracterizado por episódios recorrentes de re-experiência do trauma, os quais podem ser espontâneos ou desencadeados por estímulos que trazem memórias relacionadas ao evento, também conhecidos como “gatilhos”. (SHERIN, 2011)

No entanto, os sinais e sintomas do TEPT são resultantes de uma adaptação anormal e persistente dos sistemas neurobiológicos associados ao estresse do trauma vivenciado, incluindo a participação de vias neuroendócrinas, a ação de neurotransmissores e regiões específicas do córtex cerebral responsáveis pela regulação do comportamento do medo e estresse. (SHERIN, 2011)

Outros sintomas listados no Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), como anedonia (dificuldade ou incapacidade de sentir prazer ou realizar atividades anteriormente prazerosas), comportamento autodestrutivo, excitação disfórica, alterações cognitivas, assim como sentimentos de culpa, raiva e vergonha podem não estar associados à desregulação do medo. Alguns desses sintomas podem estar associados a alterações neurais, prejudicando a conectividade sináptica, principalmente glutamatérgica, dos circuitos corticais e límbicos, implicando na regulação do humor, cognição e comportamento. (KRYSTAL, 2018)

Sabe-se que o estresse crônico compromete a sinalização glutamatérgica de várias formas, incluindo a redução da sinalização do fator neurotrófico derivado do receptor glutamatérgico, ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) e perda de elementos dendríticos no córtex pré-frontal (CPF) e no hipocampo. Além disso, neuroinflamação, distúrbios na sinalização do receptor glicocorticóide (GR) e da neurotrofina, também são fatores que contribuem para a perda sináptica presente no estresse crônico e no TEPT. (KRYSTAL, 2018)

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é o principal modulador da resposta neuroendócrina ao estresse e tem sido um dos maiores focos ao estudar os mecanismos envolvidos no TEPT. Quando expostos ao estresse, neurônios do núcleo paraventricular hipotalâmicos iniciam a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que estimula a síntese e secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior. O ACTH estimula a secreção de glicocorticóides, os quais modulam função imunológica e cerebral, responsáveis pelos mecanismos de compensação fisiológica causados pelo estresse. (ABDALLAH, 2018)

Além das vias neuroendócrinas, a partir de estudos com modelos animais e registros de neuroimagem, a amígdala, o córtex pré-frontal e o córtex cingulado anterior foram identificados como as regiões-chave para a progressão e etiologia do TEPT.

Apesar dos grandes achados sobre a neurobiologia e alterações neuroendócrinas do TEPT, a complexidade na sintomatologia do distúrbio prejudica consideravelmente a consistência e eficácia clínica dos medicamentos aprovados e dos investigacionais para o tratamento. Atualmente, existem dois medicamentos aprovados pelo US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de TEPT: a paroxetina e a sertralina - ambos antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Por outro lado, existem estudos em andamento com o objetivo de comprovar a eficácia e segurança de outras classes de fármacos, como antidepressivos tricíclicos, agente anti-adrenérgicos, como a prazosina, betabloqueadores, estabilizadores de humor, benzodiazepínicos e antipsicóticos atípicos. (SENAP, 2019)

Todavia, ainda é necessária uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento, progressão e sintomas do TEPT, primordialmente associados à regulação do medo para o desenvolvimento de terapias eficazes para o tratamento desse transtorno.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos primários**

Analisar e discutir as informações mais recentes e atualizadas sobre a neurobiologia do Transtorno de Estresse Pós-traumático, com ênfase nas vias neuroendócrinas envolvidas, neurotransmissores e biomarcadores envolvidos no desenvolvimento e na manutenção do distúrbio.

### **2.2 Objetivos secundários**

Dissertar sobre as frentes farmacoterapêuticas utilizadas e apresentar novas vertentes terapêuticas em desenvolvimento, relatando a necessidade de mais estudos para a obtenção de conclusões sobre estes tratamentos.



### **3 METODOLOGIA**

O presente trabalho teve como metodologia uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa. Foram utilizados descritores (preferencialmente na língua inglesa devido a disponibilidade e facilidade de busca de artigos) como "fisiopatologia; TEPT", "desregulação do medo", "estresse crônico", "neuroinflamação", "neurobiologia do estresse", "cortisol; TEPT", "eixo HPA", "receptores NMDA" e outros termos foram utilizados para o delineamento nos idiomas português, inglês e espanhol. Os prefixos "and" e "or" foram utilizados para auxiliar a pesquisa e distinção de artigos.

A pesquisa de tais termos foi realizada nas bases de dados Scielo e PubMed, e também no Google Acadêmico. Os artigos foram selecionados com base em seus respectivos títulos, e restringidos no intervalo de anos entre 1950 e 2022, sendo os mais antigos utilizados para a coleta de informações pioneiras sobre o Transtorno de Estresse Pós-traumático, sendo dada prioridade aos artigos mais atuais para as demais informações.

## **4 DESENVOLVIMENTO**

### **4.1 Estresse**

#### **4.1.1 Contexto histórico**

Utilizamos a palavra “estresse” com frequência no cotidiano, mas o significado é ainda ambíguo, pois a palavra se refere a diversas experiências de vida - benéficas, negativas ou até traumáticas, mas muitas vezes refletem o mártir diário de nossas vidas como nos sentimentos “estressados”. (MCEWEN, 2017)

A definição mais comum de estresse concentra-se em desafios agudos, como na resposta de luta ou fuga e geralmente menciona mediadores de apenas dois dos sistemas de interação envolvidos: adrenalina e cortisol. Mas não são mencionados outros mediadores envolvidos ou a consequência deles na saúde de um indivíduo. (MCEWEN, 2017)

Hans Selye (1950) foi o primeiro pesquisador a definir o estresse de um ponto de vista biológico como: uma resposta não específica do corpo a qualquer demanda, seja ela causada por, ou resultando, em condições favoráveis ou não favoráveis.

Essa resposta inespecífica é caracterizada pela hipertrofia do córtex das glândulas suprarrenais, atrofia do timo e nódulos linfáticos, úlceras gástricas independente do estímulo estressor. De acordo com Selye, o principal efector da resposta ao estresse é a liberação de glicocorticóides pelo córtex supra renal. (SELYE, 1950)

Selye conceituou o estresse como o estado que se manifesta através da Síndrome Geral da Adaptação (SGA), a qual caracteriza-se por diversas manifestações não específicas. A SGA desenvolve-se em três fases: (1) fase de alarme, a resposta aguda; (2) fase de resistência, quando se expressa a síndrome e as manifestações agudas desaparecem; (3) fase de exaustão, quando se esgotam as reservas do organismo. (GRAEFF, 2003)

A fase de alarme consiste no reconhecimento do fator estressante pelo organismo e a mobilização para o enfrentamento. Essa resposta é especialmente

mediada pela ativação do sistema nervoso autônomo simpático, o qual proporciona a liberação de noradrenalina e a liberação de adrenalina pelas glândulas supra renais. A ativação simpática proporciona o aumento do alerta e vigília, inibição de funções vegetativas, redução da sinalização à dor, entre outros mecanismos. (GRAEFF, 2003)

A fase de resistência refere-se à persistência do estímulo estressor e as respostas fisiológicas e comportamentais são principalmente mediadas pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando na liberação do cortisol. A partir disso, o indivíduo apresenta sua melhor performance física e cognitiva para o restabelecimento da homeostase, como o aumento da frequência cardíaca e respiratória, aumento da oxigenação, do tônus muscular e do metabolismo. (BOFF, 2021)

A partir do momento em que os estressores permanecem e tornam-se crônicos, os mecanismos de adaptação começam a falhar, resultando em um déficit das reservas energéticas, caracterizando a fase de exaustão. Nesta fase, as modificações biológicas assemelham-se às da reação de alarme, mas de forma intensificada. Essas modificações levam ao aparecimento de alterações cardíacas, gastrointestinais, respiratórias e até psiquiátricas. (RODRIGO; GOULART; LAURA, 2018)

#### **4.1.2 Alostase e carga alostática**

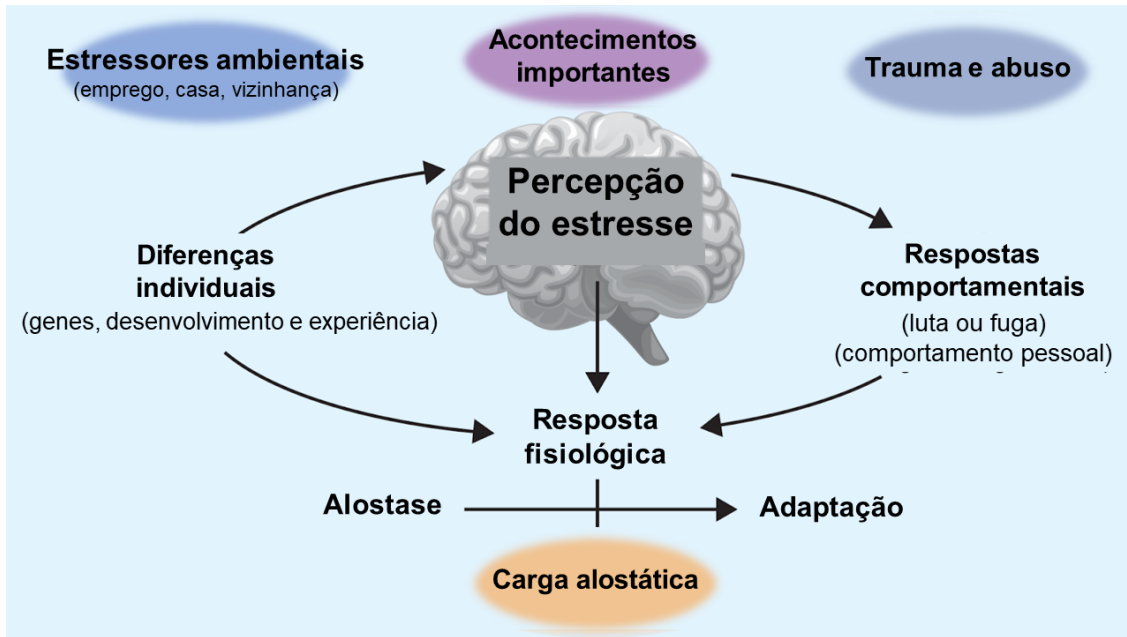
Com base neste conceito, foi definida a base da teoria do estresse. No entanto, esse conceito inicial foi revisado e reavaliado nas últimas décadas por diversos autores, os quais propuseram o conceito de *alostase* e *carga alostática*. De acordo com McEwan, o conceito da alostase refere-se ao processo constante de adaptação para a manutenção da homeostase através da ativação simpática e parassimpática, do eixo HPA, do sistema imune, liberação hormonal e processos moleculares em todos os órgãos. (MCEWAN, 2015)

Os sistemas alostáticos permitem a resposta do organismo ao seu estado físico, como acordado, dormindo, caminhando e que lide com fatores como fome, estresse psicossocial, frio, infecções, possibilitando a adaptação a mudanças que alteram a ideia de equilíbrio. (MCEWAN, 2016)

A carga alostática compreende efeitos cumulativos dos estressores no organismo em situações fisiológicas normais ou patológicas. Segundo Kudielka (2001), carga alostática é definida como o desgaste da exposição crônica a respostas neuroendócrinas flutuantes ou elevadas de situações estressantes experimentadas pelo indivíduo. Portanto, o conceito de alostase ainda é questionado por alguns pesquisadores, pois seria apenas uma mudança semântica do conceito da homeostase, visto que o sistema de resposta alostática envolve os mesmos mecanismos da resposta homeostática. (MCEWAN, 2015)

A percepção do estresse pode ser influenciada de acordo com experiências vividas pelo indivíduo, expressão gênica e comportamento. Quando o cérebro percebe uma situação estressante, iniciam-se respostas comportamentais e fisiológicas, levando à alostase e adaptação (Figura 1). No entanto, os mesmos mediadores têm efeito bifásico: quando há uma superexposição aos mediadores que normalmente beneficiam a adaptação do corpo ao estressor, também podem contribuir para alterações cumulativas e fisiopatológicas (carga alostática). (MCEWAN, 2015)

### **Figura 1 - Representação da carga alostática**



Fonte: Adaptado de McEwan, 2015

#### 4.1.3 Resposta ao estresse

Em um ambiente social e físico em constante mudança, o organismo responde fisiologicamente e comportamentalmente a fim de se adaptar. Fisiologicamente, os sistemas simpático e parassimpático, eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (HPA), sistema imunológico, hormônios e processos moleculares em todos os órgãos, incluindo o cérebro, operam de forma não linear e promovem adaptação via *alostase*. Mas os mesmos mediadores têm efeitos bifásicos e podem promover efeitos fisiopatológicos quando usados em excesso ou quando sua atividade está fora de equilíbrio (carga alostática). Adaptação e proteção por alostase e desgaste no organismo via carga alostática são os dois lados contrastantes da fisiologia envolvidos nas respostas do indivíduo ao estresse. (MCEWEN, 2017)

Um bom exemplo da ação bifásica do estresse é o sistema imune, no qual um estressor agudo ativa o sistema imune adquirido mediado por catecolaminas, glicocorticóides e mediadores imunológicos. No entanto, uma exposição crônica a esse mesmo estressor tem um efeito oposto, resultando em supressão do sistema imune. A ativação imunológica induzida por estresse é benéfica para a imunização

no combate a uma infecção, mas é prejudicial em casos de doenças autoimunes, como a Doença de Crohn e psoríase, por exemplo. (KRIZANOVA; BABULA; PACAK, 2016; MCEWEN, 2017)

Quando a homeostase é colocada em risco, o sistema envolvido na fisiologia do estresse é ativado em duas etapas: (1) aumento da secreção de adrenalina e noradrenalina pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) simpático; ativação do eixo HPA, levando a diminuição da secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), respectivamente; e aumento da liberação de glicogênio pelo pâncreas; (2) a liberação hormonal, a qual ocorre mais lentamente e envolve a secreção de glicocorticóides, como o cortisol. (OSÓRIO, 2016)

O eixo HPA consiste em sinais estimulatórios e sua atividade é regulada por ciclos de *feedback* negativos. Ele é composto por três principais estruturas anatômicas: o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), a hipófise e o córtex suprarrenal. (NICOLAIDES et al., 2014)

Ao receber um estímulo estressor, é desencadeada a síntese e secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e arginina-vasopressina (AVP) por neurônios do PVN localizados no hipotálamo. O CRH atinge o lobo anterior da hipófise, através do sistema porta-hipofisário e se liga ao receptor transmembrânico acoplado à proteína G de células adrenocorticais da zona fasciculada, estimulando a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH, por sua vez, induz a atividade proteica e a expressão de genes envolvidos na síntese de glicocorticóides, conforme observado na Figura 2. Os glicocorticóides, como o cortisol, atuam como um sinal de retroalimentação negativa, inibindo a secreção de ACTH e CRH. (NICOLAIDES et al., 2014)

Ao contrário do eixo HPA, o SNA simpático, é ativado imediatamente após a percepção do agente estressor, e sob ação da hipófise, estimula a medula suprarrenal a liberar catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) na corrente sanguínea, as quais resultam em midríase, sudorese, aumento da frequência cardíaca, dilatação brônquica, vasodilatação, diminuição do peristaltismo, redução

do débito urinário, aumento do metabolismo basal e músculo esquelético, entre outros, promovendo uma rápida adaptação física e comportamental ao agente estressor. Além disso, induzem a glicogenólise hepática e muscular, a secreção de glicose na corrente sanguínea e inibem a liberação de insulina pelo pâncreas, contribuindo para a elevação da glicemia. Durante a resposta ao estresse, é observado um estado de alerta tanto cognitivo quanto comportamental, principalmente pela ativação do *locus coeruleus* (LC) - localizado na região rostral da ponte. (SOUSA; SILVA; GALVÃO-COELHO, 2015)

Já o componente parassimpático do SNA é responsável pela regulação da ação e duração das respostas autonômicas, gerando o tônus vagal do sistema cardiorrespiratório. Apesar dos sistemas simpático e parassimpático agirem de forma independente, a dominância do simpático ocorre nas reações de “luta ou fuga”, enquanto o parassimpático tem predominância nas condições de repouso. (GODOY, et al, 2018)

Diante da proposta de Seyle e do contexto pós Segunda Guerra Mundial, na década de 60, intensificou-se a necessidade de investigar os componentes psicológicos na resposta fisiológica ao estresse. Lazarus e Folkamn, em 1984, entendem que as alterações relacionadas ao estresse têm uma fase biológica e outra na qual estão ligadas às funções cognitivas, emocionais e comportamentais, que podem influenciar na intensidade dessas alterações.

A resposta de cada indivíduo ao estresse diverge de acordo com a sua duração e intensidade. Geralmente, o estresse agudo, de curta duração, é considerado benéfico ao organismo, pois promove neuroplasticidade e resiliência. Já o estresse crônico, está associado com a desregulação do eixo HPA, levando a um aumento na secreção de glicocorticóides, como o cortisol, simultaneamente com elevações nos níveis de catecolaminas. Respostas de longa duração ao estresse levam a uma secreção excessiva e efeitos prolongados de seus principais mediadores, incluindo a NE, CRH e cortisol. (KRIZANOVA; BABULA; PACAK, 2016)

Indivíduos sob os efeitos do estresse crônico também estão mais suscetíveis a infecções específicas e ao desenvolvimento de doenças autoimunes devido à

transição dos linfócitos T-helper tipo 1 (Th1) para linfócitos T-helper tipo 2 (Th2) induzidos por glicocorticóides e catecolaminas. Além do mais, é comum que estes indivíduos tenham infecções persistentes por *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis* e infecções virais do trato respiratório superior. (NICOLAIDES et al., 2014)

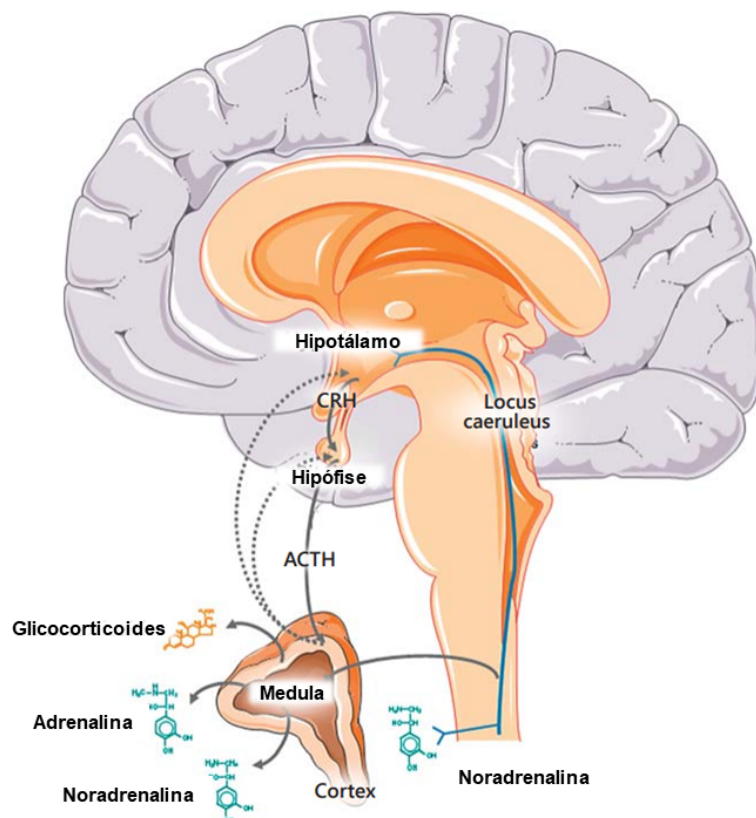
As catecolaminas e glicocorticóides são hormônios essenciais na resposta fisiológica ao estresse e com a descoberta de receptores glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) na formação hipocampal - região envolvida na memória episódica e espacial e na regulação do humor - o hipocampo tornou-se essencial na compreensão de como os hormônios sistêmicos afetam funções cerebrais. (MCEWEN, 2017)

Estudos demonstraram que o estresse crônico e altas concentrações de glicocorticóides resultam em retração na densidade e complexidade dendrítica na região do hipocampo e redução do volume hipocampal, devido à inibição da neurogênese. Outras regiões do SNC, principalmente do sistema límbico, também são afetadas pelo estresse. O estresse crônico pode induzir a geração de caspase-1/IL-1b, levando à internalização do receptor AMPA nos neurônios hipocampais, o que perturba a transmissão sináptica glutamatérgica, causando eventualmente um comportamento semelhante à depressão (LEE et al., 2022)

A exposição prolongada a estressores pode desencadear ou agravar diversos transtornos psiquiátricos, como o TEPT, o Transtorno Depressivo Maior, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), esquizofrenia, entre outros.

## **Figura 2 - Representação da sinalização simpática e do eixo HPA**





Fonte: Adaptado de NICOLAIDES et al., 2014

## 4.2 Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Historicamente, psiquiatras americanos fizeram grupos com veteranos de Guerra do Vietnã, por volta de 1970. A partir disto e da literatura desenvolvida até então, pesquisadores listaram os sintomas mais frequentes observados nas “neuroses traumáticas”, termo utilizado anteriormente nos quadros de TEPT. (SBARDELLOTO, 2011)

O TEPT foi classificado como transtorno psiquiátrico em 1980 no 3º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais (DSM-III), validando e reconhecendo o sofrimento de pessoas com histórico traumático, antes vistos como “neuróticos, histéricos e depressivos” (SENAP, 2019; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

O TEPT e o Transtorno de Estresse Agudo (TEA) eram classificados no DSM-IV como Transtornos de Ansiedade. Já no DSM-V (2013) receberam uma nova

classificação, denominada "Transtornos Relacionados a Trauma e a Estressores", a qual inclui transtornos com critérios diagnósticos explicitamente associados à exposição a um evento traumático e/ou estressante. Essa classificação reúne o Transtorno de Apego Reativo, o TEPT, o Transtorno de Interação Social Desinibida, os Transtornos de Adaptação e o TEA. (SENAP, 2019)

A característica primordial do TEPT é o desenvolvimento de sintomas de sofrimento psicológico após a exposição a eventos traumáticos, nos quais podem haver ameaça à vida ou à integridade física do indivíduo ou de terceiros, como acidentes naturais (incêndios, tsunamis, soterramentos), sequestros, estupros, acidentes automobilísticos, entre outros. Os sintomas podem se desenvolver imediatamente após o evento ou até anos depois. (KELMENDI et al.,2020; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

É estimado que, de 70% da população exposta à traumas, aproximadamente 6% desenvolve TEPT. A prevalência é ainda maior em populações com maior exposição a eventos traumáticos. Pesquisas sugerem que 33% de vítimas civis israelenses, 23% em vítimas de terrorismo na Irlanda do Norte e 18% em vítimas de atendados na França são acometidas pelo TEPT. (ABDALLAH, 2018; SENAP, 2019)

O TEPT é conceitualizado como uma falha na extinção do medo causada, em partes, por uma alteração na percepção do medo e de atenuar as respostas comportamentais aos estímulos relacionados ao trauma. Está associado com memórias intrusivas, pesadelos, irritabilidade, angústia, reações dissociativas e hiperexcitabilidade. (KIRKPATRICK; HELLER, 2014)

Os sintomas geralmente ocorrem dentro de 3 meses após o trauma. No TEA, os sintomas têm duração de pelo menos três dias ou mais, mas menos de um mês após o trauma. Contrastando com o TEPT, que requer que os sintomas persistam por mais de um mês. Os sintomas comumente são intermitentes e recaídas são possíveis. (KIRKPATRICK; HELLER, 2014)

A prevalência da coexistência de transtornos psiquiátricos com o TEPT é pelo menos de 80% em homens e 79% em mulheres, de acordo com dados de um

levantamento nacional americano. Os transtornos comórbidos mais comuns são o transtorno por uso de álcool e abuso de outras substâncias psicoativas, depressão, transtornos de conduta, transtornos de ansiedade (TAG e transtorno de pânico).. (SENAP, 2019; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

Pacientes com TEPT têm três vezes mais risco de desenvolverem Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), transtorno bipolar e abuso de substâncias psicoativas. Em uma amostra de policiais militares brasileiros atendidos em ambulatório, constatou-se a presença de transtorno comórbido em 53% dos pacientes, evidenciando-se a depressão e o transtorno por uso de álcool. (SENAP, 2019)

#### **4.2.1 Sintomatologia e diagnóstico**

De acordo com o DSM-V (2014), a sintomatologia do TEPT é organizada em 4 grandes grupos: reexperiência do trauma, distanciamento emocional, alterações negativas em cognições e hiperexcitabilidade psíquica (Quadro 1).

##### **4.2.1.1 Reexperiência do trauma**

O sintoma patognomônico do TEPT é a reexperiência do trauma com as mesmas percepções, sensações, angústia e dissociação originalmente presenciadas. Mesmo afastado de perigo, o indivíduo revive o trauma continuamente como se estivesse ocorrendo naquele momento, podendo apresentar alucinações visuais e/ou auditivas, despersonalização e desrealização. Alguns apresentam uma descrição detalhada do evento traumático, enquanto outros têm memórias distorcidas ou irreais do ocorrido. Esses episódios podem ocorrer durante o sono - como pesadelos - ou quando despertos - como “flashbacks”. (AUXEMERY, 2018; FILHO, SOUGEY, 2001)

Outras possíveis manifestações são as memórias intrusivas, alucinações de reexperiência quando algum elemento do ambiente é reconhecido ou remete ao

evento, fenômenos motores que replicam a ação vivida ou comportamentos repetidos (fuga, choro, agressão, etc). (AUXEMERY, 2018)

#### **4.2.1.2 Distanciamento emocional**

Os sintomas associados à reexperiência do trauma causam um considerável sofrimento, levando as vítimas a se afastarem de quaisquer estímulos que possam desencadear recordações e lembranças do trauma vivido. (SBARDELLOTO; KRISTENSEN, 2011; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014) No entanto, apesar da esquiva emocional proporcionar um alívio a curto prazo, esse comportamento, eventualmente gera uma exacerbação dos demais sintomas do TEPT, resultando em um ciclo de *feedback* negativo. (WEAVER et al., 2020)

Essa atenção excessiva aos estímulos ligados ao trauma leva a diminuição do envolvimento em atividades prazerosas ou recompensadoras. As estratégias de esquiva podem vir desde se recusar a falar sobre o assunto, ao uso de substâncias entorpecentes. (FILHO; SOUGEY, 2001)

#### **4.2.1.3 Alterações negativas em cognições**

Alterações negativas em cognições e no humor são evidenciadas pela incapacidade de lembrar-se de algum aspecto importante do evento traumático, geralmente devido a amnésia dissociativa; crenças persistentes e exageradas sobre si ou dos outros; culpabilização de si ou dos outros referentes às causas ou consequências do evento traumático; emoções negativas intensas, como medo, culpa, vergonha ou raiva. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; SBARDELLOTO; KRISTENSEN, 2011)

#### **4.2.1.4 Hiperexcitabilidade psíquica**

O quarto grupo refere-se aos sintomas resultantes de um estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso central (SNC) e SNA em resposta a uma

variedade de estímulos. O indivíduo pode apresentar comportamento irritadiço ou ter surtos de raiva, comportamento imprudente, impulsivo ou até autodestrutivo. (FILHO; SOUGEY, 2001)

Outro sintoma comum é a hipervigilância: o indivíduo está sempre atento ao ambiente e às pessoas ao seu redor, como se estivesse em perigo constante. Acompanhado da hipervigilância, estão as perturbações do sono. O indivíduo pode ter tanto dificuldades para iniciar o sono ou manter o sono durante a noite quanto um sono agitado.

Uma variedade de reações fisiológicas acompanha o humor ansioso, como a taquicardia, hiperventilação, sudorese, tonturas, a sensação de “peso no estômago”, formigamentos, entre outras. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

#### **Quadro 1 - Critérios diagnósticos do Transtorno de Estresse Pós-traumático em adultos, adolescentes e crianças acima de 6 anos de idade**

<b>Critérios diagnósticos</b>	<b>Sintomas</b>
<b>Critério A</b> - Exposição a episódio traumático	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vivenciar diretamente o evento;</li> <li>2. Testemunhar pessoalmente o evento traumático;</li> <li>3. Saber que o evento ocorreu com algum familiar ou amigo próximo, nos casos de violência ou acidentes;</li> <li>4. Exposição repetida ou extrema a aspectos aversivos do evento traumático.</li> </ol>
<b>Critério B</b> - Reexperiência do trauma	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lembranças intrusivas e recorrentes do evento;</li> <li>2. Sonhos angustiantes;</li> <li>3. Reações dissociativas e/ou flashbacks;</li> <li>4. Sofrimento psicológico;</li> <li>5. Reações fisiológicas intensas a sinais que remetem ao evento traumático.</li> </ol>
<b>Critério C</b> - Distanciamento emocional	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evitação de recordações, pensamentos ou sentimentos relacionados ao evento traumático;</li> <li>2. Evitação de lembranças externas que remetem ao evento traumático.</li> </ol>
<b>Critério D</b> - Alterações negativas em cognições	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amnésia dissociativa;</li> <li>2. Crenças negativas sobre si mesmo, os outros ou o mundo;</li> <li>3. Crenças distorcidas sobre a causa ou</li> </ol>

	consequência do evento traumático; 4. Emoções negativas; 5. Anedonia; 6. Sensação de distanciamento em relação a outras pessoas; 7. Incapacidade de sentir emoções positivas.
<b>Critério E - Hiperexcitabilidade psíquica</b>	1. Irritabilidade e agressividade; 2. Comportamento autodestrutivo; 3. Hipervigilância; 4. Resposta de sobressalto exagerada; 5. Distúrbios de concentração; 6. Perturbações do sono.

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014

#### 4.2.2 Fatores de risco e comorbidades

O DSM-V propõem que os principais fatores de risco para o desenvolvimento do TEPT são divididos em: pré-traumáticos, peritraumáticos e pós-traumáticos. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

Os fatores pré-traumáticos, em sua maior parte estão relacionados à infância e são divididos em: temperamentais, ambientais e genéticos/fisiológicos. Os fatores temperamentais são representados por problemas emocionais na infância e a presença de transtornos mentais prévios, como transtorno de pânico, depressão, TAG ou TOC. Os aspectos ambientais incluem o nível socioeconômico mais baixo, grau de instrução inferior, status de minoria étnica e/ou racial, disfunções familiares, entre outros. Evidências de estudos familiares sugerem uma contribuição hereditária para o desenvolvimento do TEPT e também para alguns endofenótipos neurobiológicos do TEPT, como a hiperatividade amigdalal ou a diminuição do volume hipocampal. (SHERIN; NEMEROFF, 2011; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

Adicionalmente, há evidências da conexão entre uma expressão reduzida do transportador de serotonina à resposta ao estresse e ao risco do desenvolvimento da depressão associado ao estresse. Essa descoberta é intrigante quando se pensa no TEPT, pois o mesmo polimorfismo está associado ao aumento da atividade da

amígdala e também ao neuroticismo, o qual se enquadra em outro fator de risco do TEPT. Todavia, um dos maiores achados em padrões genéticos associados ao TEPT é a variação do gene FKBP5, o qual atua na regulação do receptor glicocorticóide. (SHERIN; NEMEROFF, 2011)

Dados epidemiológicos demonstram que mulheres têm maiores riscos de desenvolverem o distúrbio devido a diversos fatores. Estudos utilizando roedores sugeriram que fêmeas exibiam respostas do eixo HPA ao estresse de maior duração e magnitude do que machos, apesar dos resultados em humanos não serem completamente consistentes. As diferenças sexuais na resposta ao estresse e no desenvolvimento do TEPT têm sido atribuídas aos níveis de concentração de hormônios gonadais. (SHERIN; NEMEROFF, 2011)

Ainda não há achados suficientes para confirmar modificações epigenéticas relacionadas ao TEPT, porém há um grande número de estudos que indicam que experiências adversas prévias contribuem para a vulnerabilidade ao TEPT. Por exemplo, bebês de mulheres gestantes que desenvolveram TEPT após vivenciarem o atentado às Torres Gêmeas nos Estados Unidos, em 11 de setembro de 2001, apresentaram concentrações de cortisol salivar menores no primeiro ano de vida. (YEHUDA, et al., 2005)

Quando se trata de fatores peritraumáticos, é discutida a gravidade e intensidade do trauma vivenciado. Sendo assim, quanto maior a magnitude do trauma, maior é a probabilidade de desenvolvimento do TEPT. Por exemplo, em estudos de veteranos que lutaram no Vietnã, foi descoberto que lesões físicas associadas ao trauma psicológico aumentam em duas vezes os riscos de ter o distúrbio. (PERNAVIDOU; CHROUSOS, 2010)

Enquanto a maioria dos estudos propõem a correlação das alterações neuroendócrinas na fisiopatologia do TEPT, muitos estudos agora sugerem que desregulações neuroendócrinas podem ser um fator de risco para o desenvolvimento do distúrbio. Por exemplo, Yehuda (2009) propôs que baixas concentrações de cortisol e altas concentrações plasmáticas de catecolaminas no momento exato após a exposição ao trauma podem prever o desenvolvimento de

TEPT. Em condições normais, as respostas fisiológicas ao cortisol facilitam a contenção das respostas às catecolaminas ao mesmo evento traumático. Portanto, a redução do cortisol pode promover uma resposta exacerbada às catecolaminas. Essa hiperativação do SNA simpático pode intensificar a consolidação das memórias traumáticas, um dos mecanismos cruciais no TEPT. (PACE; HEIM, 2011; YEHUDA, 2009)

Em mais de 50% dos casos, o TEPT coexiste com outros distúrbios, como ansiedade, transtornos do humor e/ou abuso de substâncias psicoativas. O TEPT também está associado com altas taxas de suicídio e comportamentos suicida. Pacientes com TEPT apresentam maior risco para TOC, Transtorno Bipolar, Depressão Maior e Transtorno por uso de álcool. Muitas vezes, o TEPT é subdiagnosticado devido a alta comorbidade e por compartilhar diversos sintomas com outros transtornos, principalmente a ansiedade e pânico. O diagnóstico diferencial pode fazer com que os sintomas do TEPT não sejam reconhecidos, resultando em um tratamento não adequado ao paciente. (SENAP, 2019)

#### **4.2.3 Neurobiologia**

Pode-se dizer que a neurobiologia do TEPT é semelhante à neurobiologia da resposta normal ao estresse, porém o TEPT inclui alterações disfuncionais. O sistema implicado na fisiopatologia do TEPT também inclui o eixo HPA e o sistema simpático-adrenal, mas também neurotransmissores como a dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, entre outros mediadores. (TECHE, 2013)

Um dos maiores avanços na compreensão da neurobiologia do TEPT é o condicionamento do medo. Foi constatado que o TEPT estava associado a déficits na extinção do medo, aumento da generalização do medo e do sentimento de perigo em um ambiente seguro. No entanto, os mecanismos pelos quais o trauma induz a desregulação do medo ainda não são totalmente claros e não seria possível justificar a sintomatologia do TEPT em um modelo baseado apenas no condicionamento do



medo, visto que outros sintomas listados no DSM-V podem não ser consequentes dessa desregulação. (ABDALLAH, 2019; KRYSTAL; et al., 2017)

Evidências sugerem que a exposição ao trauma durante a infância, antes do trauma associado ao TEPT, é de importância substancial. Além disso, aparentemente, algumas vias genéticas (por exemplo, FKBP5) interagem com o trauma infantil, mas não com o trauma adulto. Uma razão possível para isto é que os períodos críticos de desenvolvimento da função amígdala são dependentes do glicocorticóide, e o FKBP5 regula a sensibilidade do receptor do glicocorticóide. O nível do trauma experienciado na infância também é de extrema importância no desenvolvimento tardio dos sintomas pós-traumáticos. (PARSONS, 2013)

#### **4.2.3.1 Condicionamento do medo**

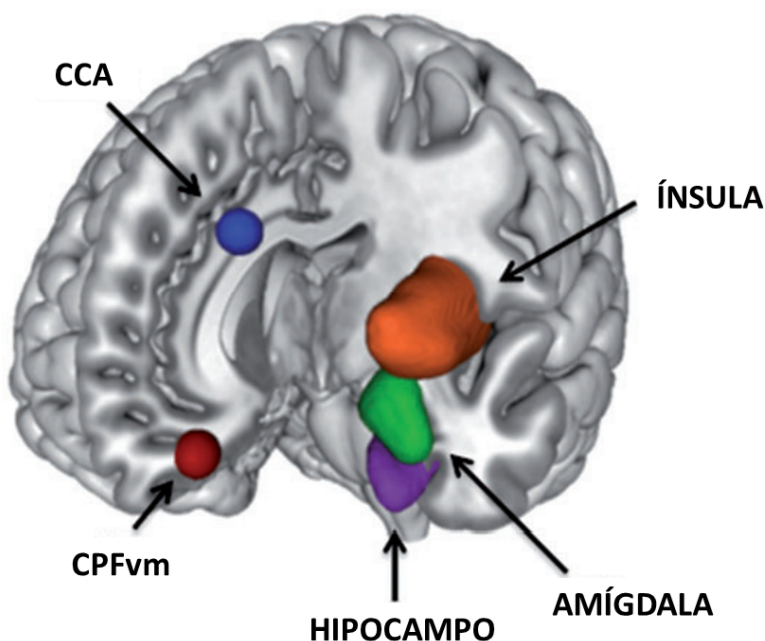
As respostas neurobiológicas e comportamentais ao medo têm sido investigadas a partir de um método de aprendizagem Pavloviano, chamado condicionamento do medo. Durante o condicionamento do medo, é apresentado ao indivíduo um estímulo neutro, como uma luz, imagem, som ou contexto - denominado estímulo condicionado (CS - *conditioned stimulus*). Esse estímulo condicionado é atrelado a um estímulo não condicionado aversivo (US - *unconditioned stimulus*), geralmente um choque elétrico. Quando a associação de ambos os estímulos é aprendida, o indivíduo expressa uma resposta condicionada. Em humanos, a resposta condicionada ao medo pode ser medida a partir do reflexo acústico de susto, resposta de condutância da pele (SCR - *skin conductance response*) ou frequência cardíaca. (MAENG; MILAD, 2017)

Todo este processo refere-se à aquisição do medo, no qual o indivíduo se torna hábil a distinguir quando algo é perigoso. A aquisição do medo é um processo natural, evolutivamente adaptativo, permitindo que o ser humano evite futuras ameaças no ambiente a fim de sobreviver. Em modelos humanos translacionais, o condicionamento do medo inclui a apresentação de dois diferentes estímulos: (1) associado a um US, denominado CS reforçado (CS+); (2) não associado a um US, denominado CS não reforçado (CS-). Esse conceito é crucial para a compreensão

da extinção do medo, mecanismo no qual o indivíduo é apresentado a repetidos CS+, de tal forma que o US não está mais associado a um resultado aversivo, consequentemente diminuindo a resposta ao medo. (NORRHOLM; JOVANOVIC, 2018)

O circuito neural do condicionamento e extinção do medo envolve o córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm), a amígdala, o córtex cingulado dorsal anterior (CCA), o lobo insular e o hipocampo (Figura 3). Em resposta ao medo, o SNC responde à ameaça com a ativação do núcleo basolateral da amígdala, o qual se projeta ao núcleo central e ativa diversos outros alvos periféricos, como o SNA simpático através do hipotálamo lateral, desencadeando os conhecidos sinais de luta-ou-fuga. Em condições basais e seguras, a ativação da amígdala é atenuada pelo CPFvm. (NORRHOLM; JOVANOVIC, 2018; MAENG; MILAD, 2017)

**Figura 3 - Regiões envolvidas no condicionamento do medo**



Fonte: Adaptado de Maeng; Milad, 2017

O núcleo basolateral da amígdala - região crítica na compreensão e plasticidade do condicionamento do medo - recebe informações multisensoriais

associadas ao CS através do tálamo e de áreas sensoriais corticais, enquanto as informações sensoriais associadas ao US chegam através do tálamo somatossensorial e áreas corticais.

O medo, entretanto, pode sofrer mal-adaptações, levando a resultados psicopatológicos e então, afetando o indivíduo em diversas áreas da vida. Transtornos como a fobia social, transtorno de pânico e o TEPT estão estritamente associados a uma desregulação na extinção do medo. Estudos utilizando neuroimagem demonstram que pacientes com TEPT, em comparação com controles, apresentaram uma maior ativação amigdalар e uma hipoativação do CPFvm. Diante disso, as respostas exageradas ao medo associadas ao TEPT podem ser resultantes de um déficit no controle inibitório da amígdala pelo CPFvm. Entretanto, o impedimento da atividade de receptores NMDA e a inibição da síntese proteica no núcleo central da amígdala aparentam bloquear a aquisição e a consolidação do condicionamento do medo. (Figura 4) (NORRHOLM; JOVANOVIC, 2018; PARSONS; RESSLER, 2013)

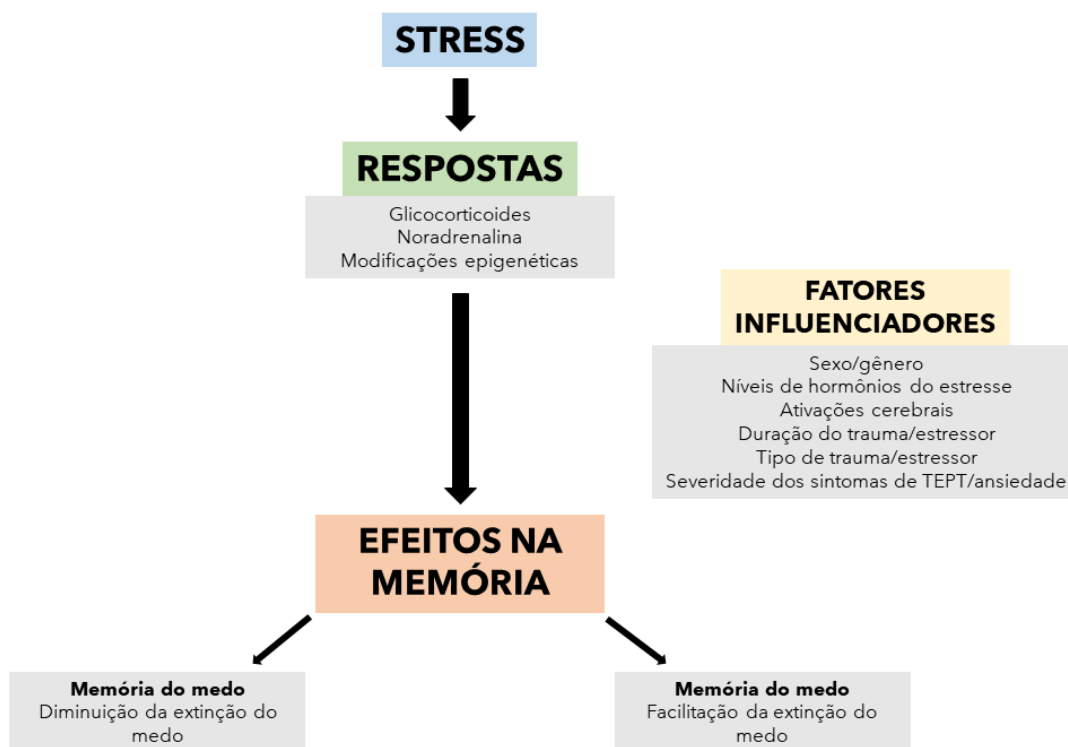
Milad et al. (2009) demonstrou que a diminuição da extinção da memória do medo em pacientes com TEPT está associada à inibição do CPFvm e hiperativação da CCA, resultando em maior excitação amigdalар. Sugere-se que a relação e a conectividade de ambas as estruturas são consideradas indicadores na perseverança dos sintomas do TEPT e também nos casos mais graves do distúrbio.

A consolidação da memória do medo refere-se à transformação da memória de um estado lábil, imediatamente após a aquisição, para um estado mais permanente. Portanto, tratamentos com a finalidade de bloquear essa consolidação são aplicados logo após a aquisição resultando em uma memória de curto prazo intacta, porém a memória de longo prazo interrompida. Durante minutos, horas ou até dias após a exposição ao trauma, a memória permanece em uma fase lábil, também chamada de período de consolidação. Durante esse processo é necessário que haja uma nova expressão gênica que leve a mudanças estruturais e plásticas nos circuitos neurais, permitindo o armazenamento da memória. Essa expressão gênica é ativada pela proteína de ligação responsiva ao AMPc (CREB), a qual é

regulada pelos seus fatores de transdução, como, por exemplo, a proteína quinase A (PKA). (KIDA, 2019; PARSONS; RESSLER, 2013)

Baseado nessa ideia, inibidores de síntese protéica têm sido usados em roedores, impedindo o armazenamento das memórias auditivas associadas ao medo. Entretanto, devido às altas taxas de toxicidade dos inibidores de síntese protéica como drogas potenciais, as intervenções orientadas para os processos de reconsolidação têm sido em grande parte incapazes de lidar com o fenômeno em humanos. No entanto, o propranolol, um antagonista competitivo dos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2, tem provocado efeito semelhante ao dos inibidores da síntese proteica na reconsolidação da memória do medo em roedores e também em seres humanos expostos ao trauma. (NORRHOLM; JOVANOVIC, 2018)

**Figura 4 - A influência do estresse sob a memória do medo**

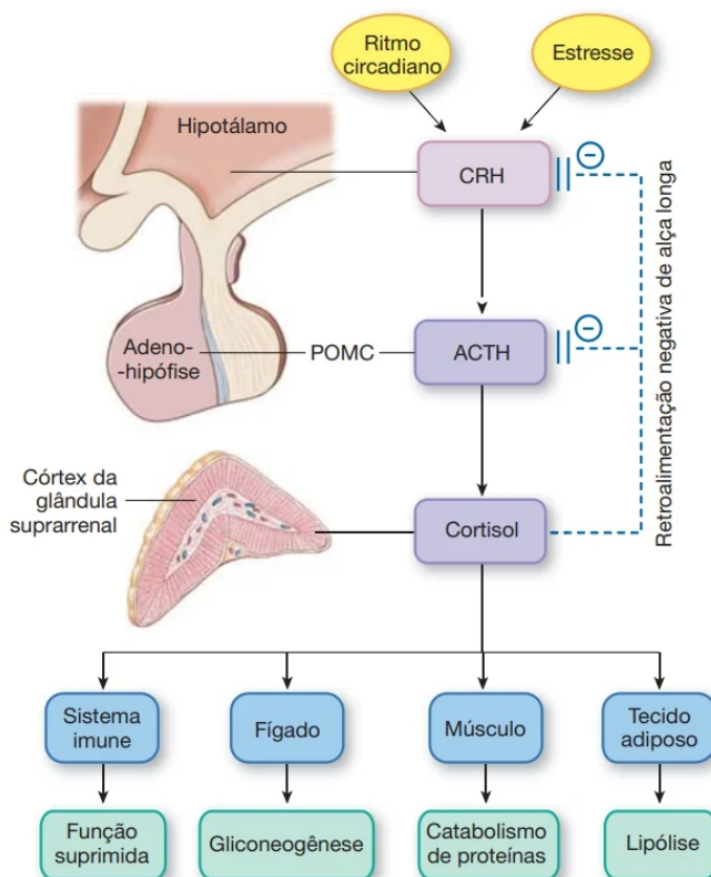


Fonte: Adaptado de Maeng; Milad, 2017

### 4.2.3.2 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O eixo HPA é o coordenador central da resposta ao estresse em mamíferos e tem sido um dos maiores focos na compreensão do TEPT. Uma das principais consequências do estresse crônico é a hiperativação do eixo HPA, resultando em altas concentrações de glicocorticóides na corrente sanguínea. Todavia, estudos em veteranos de combate demonstraram baixos níveis de concentração de cortisol na urina e no sangue, comparado a controles saudáveis. Esse achado também foi replicado em outros pacientes com TEPT entre sobreviventes do Holocausto, vítimas de abuso e refugiados, mas não foram obtidos resultados consistentes. (SHERIN, 2011)

**Figura 5 - Secreção e alvos do cortisol**



Fonte: SILVERTHORN, 2017

O cortisol é um hormônio esteroidal que, uma vez sintetizado, se difunde das células suprarrenais para o plasma, onde parte é transportada pela globulina ligadora de corticosteróides (CBG, do inglês *corticosteroid-binding globulin*) e o restante é livre para se difundir dentro das células-alvo. A secreção do cortisol é contínua, mas possui um forte ritmo diurno, atuando ativamente no ciclo circadiano. Uma das suas principais funções metabólicas é a prevenção da hipoglicemia, promovendo a gliconeogênese, a lipólise, a degradação de proteínas do músculo esquelético, entre outros. Além disso, o cortisol possui alta ação imunossupressora, inibindo a liberação de citocinas e anticorpos, sendo um grande alvo terapêutico anti-inflamatório. (SILVERTHORN, 2017)

A partir de estudos utilizando baixas doses de dexametasona, um glicocorticóide sintético, foi sugerido que o hipocortisolismo no TEPT pode ocorrer devido a um aumento na sensibilização do feedback negativo no eixo HPA. Essa sensibilização é apoiada pelo aumento da função e ligação de receptores glicocorticóides em pacientes com TEPT. Não obstante, há claramente uma inconsistência nos níveis de concentração de cortisol encontrados em pacientes com TEPT em comparação a indivíduos saudáveis, possivelmente resultantes de diferenças de gênero, o tipo de trauma vivenciado, condições comórbidas, entre outros. (SHERIN, 2011; PERNAVIDOU, 2010)

O aumento do feedback negativo no TEPT é coincidente com a elevação dos níveis de CRH e GR e a diminuição dos níveis de FKBP5 - cocaperona que inibe a ligação e a translocação de GRs. Além disso, foi encontrado um aumento significativo na concentração de CRH no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com TEPT. Como tal, respostas tênues de ACTH à estimulação de CRH implicam um papel importante para a desregulação dos receptores hipofisários de CRH em pacientes com TEPT. Ademais, a redução do volume hipocampal, a principal região do cérebro que inibe o eixo HPA, é uma característica essencial do TEPT. (PERNAVIDOU, 2010; MICHOPoulos et al., 2015)

Além do eixo HPA, outros fatores neuroendócrinos influenciam na sintomatologia do TEPT, como por exemplo, o ciclo menstrual em mulheres. O

estradiol pode estar relacionado com uma deficiência na extinção do medo no TEPT e níveis elevados de peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária (PACAP) estão associados apenas ao TEPT em mulheres. Já em homens, níveis atenuados de testosterona são indicadores em pacientes com TEPT. (MICHOPoulos et al., 2015)

#### **4.2.3.3 Sistema Nervoso Autônomo e catecolaminas**

As catecolaminas - noradrenalina, adrenalina e a dopamina - fazem parte da família de neurotransmissores derivados da tirosina. A noradrenalina (NE) é um dos principais neurotransmissores na resposta do SNC ao estresse, além de modular processos como a consolidação, manutenção e evocação de memórias emocionais. Ela é produzida por neurônios do locus coeruleus (LC), os quais se projetam para diversas regiões, incluindo o CPF, a amígdala, o hipotálamo e o hipocampo. Neste circuito, a NE interage com o CRH, aumentando o condicionamento do medo, a codificação de memórias, aumenta a hiperexcitabilidade e vigilância e integra as respostas endócrinas e autonômicas ao estresse. (GIOTAKOS, 2020; SHERIN; NEMEROFF. 2011)

Como visto anteriormente, o estresse leva à liberação de adrenalina e noradrenalina pela medula da suprarrenal, ocasionando uma resposta de alarme adaptativa. A ação da NE é mediada por receptores adrenérgicos pós-sinápticos  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  e  $\beta 2$ , enquanto o receptor  $\alpha 2$  ativado age como um autorreceptor pré-sináptico inibindo a liberação de NE. (SHERIN; NEMEROFF. 2011)

Uma característica crucial em pacientes com TEPT é a hiperatividade do ramo autônomo simpático do sistema nervoso autônomo, evidenciada pelo aumento no ritmo cardíaco, pressão sanguínea, condutância da pele, e outras medidas psicofisiológicas. Além disso, foi observado o aumento da excreção urinária de catecolaminas em veteranos de guerra e em mulheres que sofreram abusos. Estudos sugerem que o aumento de NE é resultante de níveis atenuados do transportador de NE na região do locus coeruleus. O TEPT também tem sido associado à diminuição da expressão periférica do receptor  $\alpha 2$  adrenérgico, o que

sugere ainda mais a hiperatividade da NE no TEPT. (STRAWN; GERACIOTI, 2008; MICHPOULOS; NORRHOLM; JOVANOVIC, 2015)

Devido à importância do sistema noradrenérgico, juntamente com a amígdala para o condicionamento do medo e consolidação e modulação de memórias emocionais, o estudo dos mecanismos que fundamentam a manutenção de memórias aversivas em laboratório permitem o desenvolvimento de estratégias para atenuação desses sintomas e também a compreensão da fisiopatologia do TEPT. Posteriormente à consolidação, a memória gradativamente se torna estável e mais resistente à ação de fármacos. Portanto, quando essa memória é revivenciada, ela se torna novamente suscetível a interferências e para ser mantida, ela deve ser reconsolidada. (CAREAGA, 2019)

Um estudo em crianças e adolescentes que haviam sofrido acidentes automobilísticos, investigou as alterações neuroendócrinas longitudinais em relação ao desenvolvimento e manutenção do TEPT, comparando três grupos: (1) um grupo que desenvolveu TEPT um mês após o acidente (30% da população); (2) um grupo que vivenciou o evento traumático, mas não desenvolveu TEPT; (3) um grupo controle sem exposição ao trauma. Foi observado em amostras salivares noturnas concentrações de cortisol mais elevadas no grupo 1, em comparação com o grupo 2 logo após o trauma. (PERNAVIDOU; CHROUSOS, 2011)

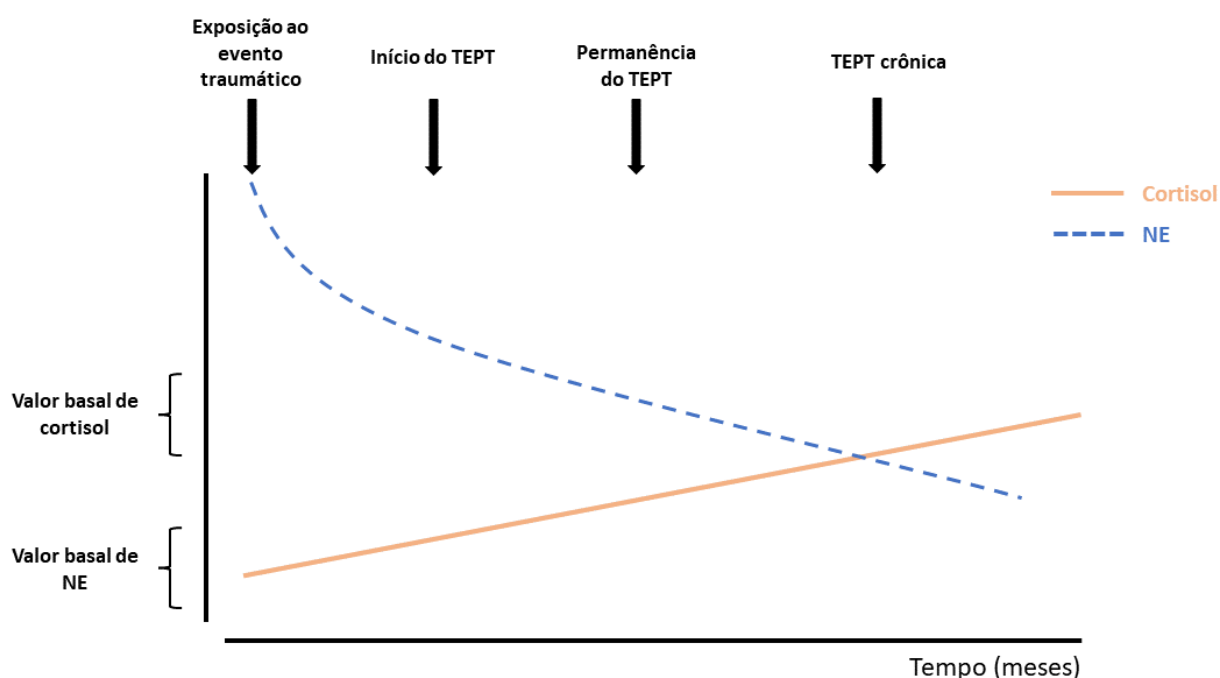
Os níveis de NE no grupo 1 foram significativamente maiores do que os demais grupos no primeiro mês. No entanto, foi observado que as concentrações de NE elevaram-se gradualmente ao longo dos meses no grupo 1, enquanto os níveis de cortisol se normalizaram nos pacientes do mesmo grupo no sexto mês. (Figura 6) (PERNAVIDOU; CHROUSOS, 2011)

Alguns sintomas clínicos do TEPT podem ser atribuídos à diminuição do cortisol que falha em desligar a resposta catecolaminérgica em estruturas límbicas, levando ao desenvolvimento e manutenção do TEPT ao longo do tempo. Esse estudo traz a hipótese de que há um aumento inicial de cortisol em indivíduos expostos ao trauma, seguidos por um estado de baixos níveis de cortisol basal ao



longo do tempo. Interagindo com o eixo HPA, ao mesmo tempo, há uma elevação progressiva de NE nos indivíduos que persistem com sintomas do TEPT. Portanto, há indícios de que uma interação longitudinal do SNA simpático e do eixo HPA caracteriza aqueles que desenvolvem e mantêm o TEPT. (PERNAVIDOU; CHROUSOS, 2011)

**Figura 6 - Representação gráfica comparativa dos níveis de cortisol e noradrenalina do momento da exposição ao trauma até o estabelecimento de TEPT crônico**



Fonte: Pernaividou, 2010

#### 4.2.3.4 Sinalização glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório envolvido no processamento rápido de informação entre as estruturas corticais e subcorticais e também em processos de aprendizagem, memória e plasticidade. A

neurotransmissão glutamatérgica utiliza receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA e cainato) e metabotrópicos (mGluR). (KELMENDI et al., 2016)

Estudos mais recentes estão mudando o foco das hipóteses do TEPT centradas no sistema de monoaminas para uma hipótese neuroquímica e neuroplástica mais complexa, baseada principalmente nos resultados pré-clínicos destacando o papel do sistema glutamatérgico na psicopatologia do TEPT. Em dados pré-clínicos, propõem-se que a ativação da sinalização glutamatérgica pelo trauma e/ou estresse crônico leva ao extravasamento do glutamato, acionando cascatas pró-inflamatórias e excitotoxicidade. (AVERILL et al., 2017)

Há três resultados primários que aparentemente são relacionados a esse extravasamento de glutamato e excitotoxicidade induzidos pelo estresse traumático: (1) a supressão da atividade neural do glutamato devido à ativação de receptores metabotrópicos pré-sinápticos de glutamato; (2) aumento dos níveis de glutamato extra-sinápticos à redução da função astrocitária e perda astrocitária; e (3) redução da conectividade sináptica pela retração dendrítica e redução da densidade sináptica em circuitos corticolímbicos, em virtude da desregulação do eixo HPA e hiperestimulação dos receptores NR2B extra-sinápticos contendo N-metil D-aspartato (NMDA). (Figura 7) (KRYSTAL et al., 2017)

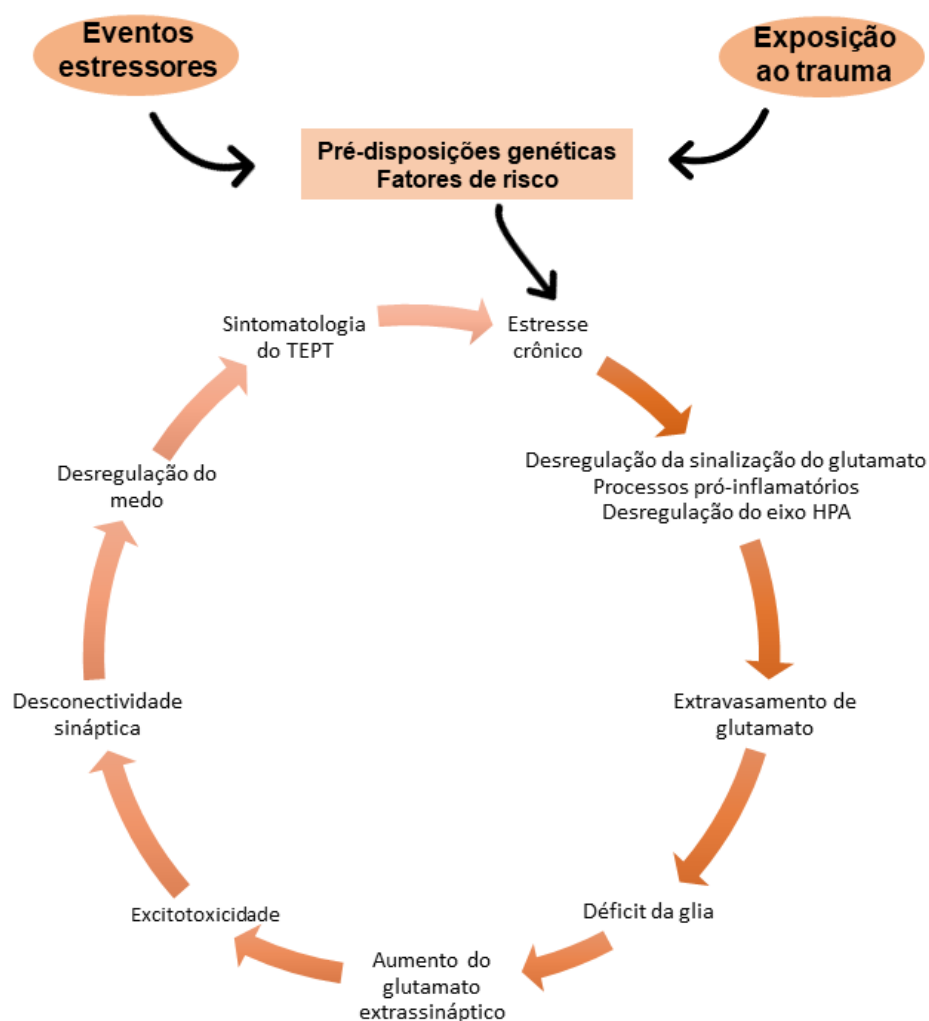
A sinalização glutamatérgica está envolvida na fisiopatologia do TEPT através do papel crucial do NMDA-R na plasticidade sináptica e no condicionamento do medo. Além disso, está envolvida na regulação da resposta ao estresse do eixo HPA, incluindo a ativação da liberação de corticosterona e ACTH e potencial inibição do eixo HPA no hipocampo através da ativação glutamatérgica do núcleo subcortical e de neurônios gabaérgicos do PVN. (KELMENDI et al., 2016; AVERILL et al., 2017)

O estresse compromete a integridade da sinalização glutamatérgica de diversas maneiras, incluindo a redução da sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina envolvida na regulação neuronal e em processos de plasticidade sináptica, que são de suma importância para o aprendizado e para a memória de longo prazo. Como consequência, há uma diminuição na expressão de receptores AMPA nas sinapses, diminuição das

espinhas dendríticas e até de elementos dendríticos maiores. (ANDERO; RESSLER, 2012)

Com o estudo da ação do glutamato na fisiopatologia do TEPT, chegou-se à conclusão de que um antagonista de receptor NMDA poderia contribuir com a extinção do medo, como a cetamina. Foi demonstrado que a cetamina contribui para o aumento rápido da conectividade sináptica e o crescimento das espinhas dendríticas nos dendritos apicais de neurônios piramidais, resultando em uma reversão dos efeitos do estresse. No entanto, a evidência clínica que apoia essa hipótese ainda é limitada. (KRYSTAL et al., 2017)

**Figura 7 - Ciclo vicioso das alterações relacionadas ao estresse contribuindo para a perda sináptica e a cronicidade do TEPT**



Fonte: Adaptado de KRYSTAL et al., 2017

#### 4.2.3.5 Neuroinflamação

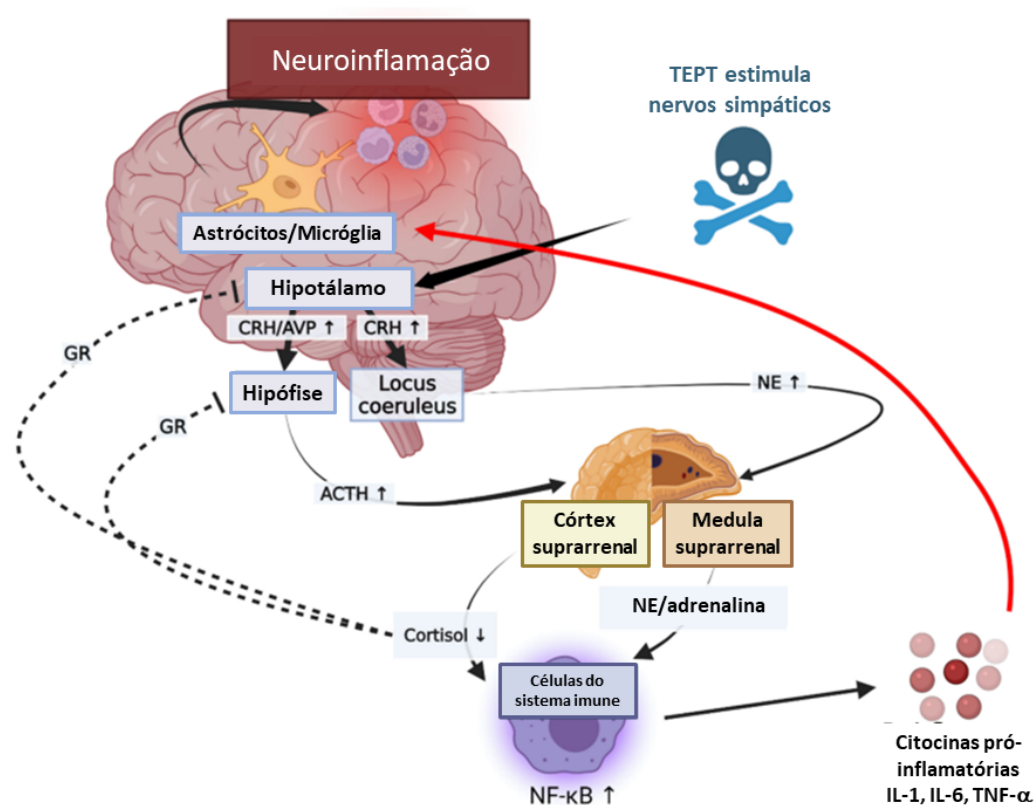
Além das alterações psicocomportamentais, comorbidades físicas como diabetes, obesidade e síndrome metabólica podem ser comuns em pacientes com TEPT. Visto que o fator inflamatório está envolvido nessas doenças, sugere-se que há uma desregulação do sistema imune no TEPT. A conexão original entre inflamação e transtornos mentais tem sido apoiada por evidências de que pacientes com depressão maior apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios no sangue, incluindo interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e proteína C reativa (PCR). (Figura 8) (HORI; KIM, 2019)

Um grande número de estudos exibiram níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no sangue de pacientes com TEPT. Os mecanismos mais comuns envolvidos na desregulação do sistema imune no TEPT são as alterações no eixo HPA e no SNA. Devido ao aumento da sensibilidade dos mecanismos de feedback negativo, há uma redução nos níveis de cortisol, o qual possui ação imunossupressora e anti-inflamatória. Com a baixa circulação de cortisol, o sistema imune se mantém em um estado de ativação inflamatória aumentada. (QUINONES et al., 2020)

A partir de um estímulo estressor, o SNA e o eixo HPA são ativados, desencadeando as respostas endócrinas e fisiológicas, dentre elas a liberação de NE. A NE secretada pela medula adrenal supraregula a atividade do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), um fator de transcrição envolvido no controle da expressão de genes associados à resposta inflamatória. O cortisol inibe a sinalização de NF- $\kappa$ B e reduz a síntese e a liberação de citocinas inflamatórias, mediando a regulação da apoptose. A liberação de glicocorticóides pela ativação do eixo HPA inibe a proliferação linfocitária e reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-12, interferon- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  em situações de estresse. Entretanto, a redução de glicocorticóides em pacientes com TEPT pode exacerbar a resposta inflamatória. (LEE et al., 2022)

Os linfócitos T em pacientes com TEPT apresentam sensibilidade reduzida aos glicocorticóides. Além disso, a diminuição da sensibilidade aos glicocorticóides devido à ação de citocinas inflamatórias foi demonstrada em um estudo in vitro. Estes resultados sugerem que a resistência ao GR pode ser induzida durante reações inflamatórias, e que o sistema imunológico pode ser uma via adicional para afetar o eixo HPA. Portanto, a suprarregulação do NE e a redução dos níveis de cortisol e da atividade dos GR podem aumentar a expressão de proteínas pró-inflamatórias pela NF- $\kappa$ B, levando a respostas inflamatórias exacerbadas em pacientes com PTSD. (LEE et al., 2022)

**Figura 8 - Mecanismos envolvidos na neuroinflamação no TEPT**



Fonte: Adaptado de Lee et al., 2022

As citocinas podem ser transportadas do sangue até o cérebro através da barreira-hematoencefálica, contribuindo para a neuroinflamação. Adicionalmente, quando o sistema imune é ativado pelo TEPT, células da glia e outras células do

sistema imune sofrem modificações e iniciam uma alta secreção de citocinas e prostaglandinas. (LEE et al., 2022)

As células da glia são mediadores cruciais dos processos neuroinflamatórios e também em outros processos fisiológicos, como a sinaptogênese, neurogênese, quimiotaxia, entre outros. No entanto, em cérebros não saudáveis e sob estresse, as células da glia continuam ativas, porém secretando altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias e glutamato, resultando na ativação de astrócitos, os quais liberam mais citocinas. Esta associação entre ambas as células potencializa a sinalização pró-inflamatória, resultando em alterações funcionais e estruturais no cérebro e alterações comportamentais associadas ao TEPT. Ademais, o aumento de citocinas pró-inflamatórias resulta na redução da produção de serotonina, facilitando a quebra do triptofano, o substrato primário da serotonina. (HORI; KIM, 2019)

#### **4.2.4 Farmacoterapia do TEPT**

A alta comorbidade e a complexidade da sintomatologia do TEPT dificultam a consistência de seus achados neurobiológicos, principalmente quando se trata da eficácia clínica dos medicamentos aprovados e os em investigação. Isto se dá, porque grande parte dos sintomas do TEPT se enquadram na sintomatologia central de outros transtornos psiquiátricos.

Desde o ano 2000, cerca de 50 estudos clínicos randomizados sobre a farmacoterapia do TEPT foram publicados e, em sua maioria, utilizando antidepressivos. Quanto aos medicamentos atualmente prescritos, apenas a sertralina e a paroxetina receberam a aprovação do FDA para o tratamento do TEPT. Entretanto, a eficácia de vários dos medicamentos normalmente prescritos nunca foram testadas adequadamente, como por exemplo, a trazodona, quetiapina, gabapentina, mirtazapina, entre outros.

**Quadro 2 - Principais fármacos comumente utilizados no tratamento do TEPT, seus mecanismos de ação e objetivos terapêuticos**

Classe medicamentosa	Fármacos normalmente utilizados	Mecanismo de ação	Objetivo terapêutico
Antidepressivos	Paroxetina, sertralina, fluoxetina	ISRS	Sintomas gerais
	Venlafaxina	IRSN	Sintomas gerais - menos eficaz em sintomas de hiperexcitabilidade
	Mirtazapina	Antagonista de receptor 5-HT <sub>2</sub> e 5-HT <sub>3</sub> e $\alpha$ <sub>2</sub> -adrenoceptor	Sintomas gerais
	Desipramina	Inibidor da recaptação da noradrenalina	Sintomas gerais
	Fenelzina	Inibidor da MAO	Sintomas gerais
Ansiolíticos/sedativo-hipnóticos	Clonazepam, alprazolam	Antagonista de receptor GABA <sub>A</sub>	Sem eficácia comprovada; possivelmente causa piora dos sintomas
	Prazosina	Antagonista de $\alpha$ <sub>1</sub> -adrenoceptor	Usado para sintomas do sono com evidências inconsistentes de eficácia; pode melhorar outros sintomas
Anestésicos gerais	Cetamina	Antagonista de receptor NMDA	Reverter perda sináptica; aumentar a expressão de BDNF
Betabloqueadores	Propranolol	Antagonista de receptor $\beta$ -adrenérgico	Bloquear a consolidação da memória traumática

Fonte: Adaptado de Abdallah, 2019

#### 4.2.4.1 Antidepressivos

Conforme dito, os únicos medicamentos aprovados para o tratamento farmacológico do TEPT são da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), considerados antidepressivos de ação lenta. Os ISRS são eficazes no tratamento das depressão e também se mostraram eficazes como

ansiolíticos, no tratamento do TAG, transtorno de pânico, fobia social e TOC. (ABDALLAH, 2019; BRUTON; HILAL-DANDAN, 2018)

Os ISRS são os fármacos mais estudados e com o maior número de estudos randomizados duplo-cego. Esses estudos demonstraram que os ISRS foram eficazes em estudos de acompanhamento (6-12 semanas). Não obstante, o tratamento contínuo por 6-12 meses mostrou diminuição nas taxas de recidiva. Seu mecanismo de ação consiste em aumentar a concentração da serotonina nas fendas sinápticas a partir da inibição do transportador de serotonina (SERT) nas terminações pré-sinápticas, impedindo sua recaptação e prolongando a neurotransmissão serotoninérgica. (BRUTON; HILAL-DANDAN, 2018; ASNIS et al., 2004)

Os corpos celulares do sistema de neurotransmissão serotoninérgico estão localizados no núcleo rafe, o qual se projeta para diversas áreas do SNC, incluindo a amígdala, hipocampo e o CPFvm. Estudos pré-clínicos sugeriram a relação dos receptores 5-HT1A, 5-HT1B e 5-HT2A na ação antidepressiva e ansiolítica no TEPT. Estudos em roedores demonstraram que a interrupção da expressão do receptor 5-HT1A demonstraram maior ansiedade e resposta ao medo, sugerindo que agonistas de 5-HT1A podem ter implicações terapêuticas no TEPT. (ABDALLAH, 2019; BRUTON; HILAL-DANDAN, 2018)

Recentemente, evidências em modelos animais mostraram que o tratamento a longo prazo com ISRS reduz o comportamento depressivo a partir do aumento da expressão de BDNF, influenciando na formação de espinhas dendríticas, neurogênese e sinaptogênese - reduzindo a perda sináptica causada pelo TEPT. Além disso, o tratamento com ISRS diminui os sintomas de humor (irritabilidade, raiva, depressão) e hiperexcitabilidade. No entanto, mostrou-se menos eficaz contra os sintomas de re-experiência do trauma e distanciamento emocional (ABDALLAH, 2019; BRUTON; HILAL-DANDAN, 2018; QUINONES *et al.*, 2020)

Devido aos eventos adversos toleráveis e fácil adaptação, os ISRS têm sido a primeira escolha no tratamento do TEPT em comparação às outras classes de antidepressivos, como os antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO. Entretanto,



caso eles se mostrem pouco toleráveis ou ineficazes, os inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina (IRSN) devem ser considerados, como a venlafaxina e a mirtazapina, por exemplo. Os IRSN inibem tanto o SERT quanto o NET, aumentando a neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica, mas não são seletivos, em sua maioria. Por aumentarem a transmissão noradrenérgica, implicada na fisiopatologia do TEPT, os IRSN podem não ser tão eficazes em seu tratamento. (ASNIS et al., 2004; BRUTON; HILAL-DANDAN, 2018)

#### **4.2.4.2 Medicamentos em investigação**

Um estudo a fim de explorar a função de NMDARs na fisiopatologia da depressão, na década de 90, descobriu efeitos antidepressivos de rápida ação após uma única dose subanestésica de cetamina. A cetamina, geralmente, é administrada via intravenosa durante 40 minutos e os efeitos antidepressivos podem ser observados após algumas horas, durando cerca de duas semanas após a infusão. Acredita-se que a cetamina age induzindo um aumento na ativação do glutamato pós-sináptico, promovendo um aumento na expressão de BDNF e, conseqüentemente, o aumento da sinaptogênese. (ABDALLAH, 2019; KRYSTAL et al., 2017)

A cetamina é um antagonista de receptores NMDA, tipicamente utilizado como anestésico em procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos que não necessitem de relaxamento muscular. No entanto, pesquisas mais recentes encontraram efeitos benéficos da cetamina em pacientes com TEPT. Uma hipótese implica que a cetamina aumenta a secreção de glutamato, desencadeando a estimulação de receptores AMPA e o aumento na concentração de BDNF, o qual estimula receptores de tropomiosina B (TrkB) e o aumento da síntese de proteínas associadas à produção de espinhas dendríticas. (KRYSTAL et al., 2017)

A segunda hipótese baseia-se na cetamina exercendo efeitos bloqueando NMDARs extra-sinápticos, reduzindo a fosforilação do fator de alongamento eucariótico-2, reduzindo a fosforilação da cinase associada, resultando em uma melhor sinalização de AMPA e maiores níveis de BDNF. Outras hipóteses incluem a

possibilidade da cetamina exercer seus efeitos através de sua ação antiinflamatória, efeitos sobre a sinalização do óxido nítrico e sua modulação do receptor GABA-B. Aparentemente, a cetamina aumenta a neuroplasticidade e a extinção do medo em animais através da ampliação da conectividade sináptica. Com isto, há maiores chances dos efeitos terapêuticos da cetamina no TEPT sejam potencializados quando utilizada concomitantemente com a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e outras terapias expositivas ao medo. (KRYSTAL et al., 2017)

Os betabloqueadores, como o propranolol, são um dos maiores alvos farmacológicos para a prevenção do TEPT após o trauma. Evidências pré-clínicas demonstraram que o propranolol pode bloquear a consolidação da memória traumática, através do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos pós sinápticos na região da amígdala basolateral, reduzindo a ação amigdalár e aumentando a possibilidade de que a administração deste fármaco logo após a exposição ao evento traumático poderia reduzir o risco de desenvolver o TEPT. (AMOS; STEIN; IPSER, 2014; ABDALLAH, 2019)

A administração de prazosina, um antagonista de  $\alpha$ 1-adrenoceptor, também mostrou-se eficaz em reduzir significativamente a maioria dos sintomas de hiperexcitabilidade, incluindo a dificuldade de concentração e do sono, hipervigilância e pesadelos. (HENDRICKSON et al., 2021)

Os benzodiazepínicos agem em receptores GABA potencializando a sua ação. Por promoverem o sono e reduzirem sintomas de pânico por meio da diminuição da excitabilidade neuronal, surgiu a hipótese que os benzodiazepínicos poderiam apresentar bons resultados no tratamento do TEPT. Apesar de apresentarem certa eficácia nos sintomas de hiperexcitabilidade, 54% do grupo tratado com benzodiazepínicos em comparação ao grupo controle em um estudo clínico utilizando clonazepam e alprazolam, desenvolveu depressão maior após 6 meses, sugerindo que o tratamento com benzodiazepínicos pode ser depressogênico. (ASNIS et al., 2004)

Infelizmente, muitos desses medicamentos não conseguiram apresentar benefícios terapêuticos reprodutíveis. Apesar de não terem sucesso em ensaios

clínicos e/ou meta-análises, a maioria ainda é usada frequentemente como tratamento concomitante no TEPT, particularmente os benzodiazepínicos no geral e a prazosina. (AMOS; STEIN; IPSE, 2014)

#### **4.2.4.3 Terapias não farmacológicas**

Além do tratamento farmacológico, a abordagem psicoterapêutica é imprescindível para obter bons resultados no tratamento de pacientes com TEPT. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é a principal abordagem utilizada no tratamento do TEPT e tem como objetivo modificar as cognições e os comportamentos envolvidos na resposta ao trauma e na manutenção do distúrbio. Geralmente, o propósito da TCC é a modificação dos comportamentos de evitação e dos pensamentos irrealísticos. Ao longo dos anos, foram desenvolvidas variações da TCC para o TEPT, como a terapia de exposição. (MEDEIROS; KRISTENSEN, 2010)

A terapia de exposição foi desenvolvida nos anos 60 e consiste na exposição direta do paciente aos estímulos temidos e evitados. A exposição é feita repetidamente e a duração deve ser longa o suficiente para que haja o aumento da ansiedade até um limiar e depois sua redução, com o objetivo de de viabilizar os processos de extinção e habituação. Desta forma, o indivíduo deixa de ter uma resposta anormal ao estímulo temido, pois se torna habituado a ele. Geralmente, a exposição é realizada a partir de imagens, sons ou até realidade virtual. Apesar da forte evidência sobre sua eficácia, a terapia de exposição ainda é pouco utilizada, em comparação à TCC na prática clínica. (MEDEIROS; KRISTENSEN, 2010)

Tratamentos baseados no Mindfulness podem representar uma alternativa aos tratamentos focados em trauma, onde tais abordagens de tratamento são consideradas "focadas no presente", na medida em que encorajam o não julgamento e aceitação de pensamentos e emoções à medida que ocorrem no momento atual. O Mindfulness tem como alvo diversos sintomas do TEPT, como a hiperexcitabilidade, evitação, emoções negativas, entre outros. (BOYD; LANIUS; MCKINNON, 2018)

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEPT é um transtorno neurobiológico que leva a uma desregulação dos sistemas envolvidos com os comportamentos reflexivos de sobrevivência do ser humano após a exposição a um evento traumático. Sua característica primordial é o desenvolvimento de sintomas de sofrimento psicológico a experiência a eventos nos quais podem haver ameaça à vida ou à integridade física do indivíduo, como acidentes naturais, atentados, sequestros, acidentes automobilísticos, entre outros. Estima-se que cerca de 70% da população mundial já tenha sido exposta a eventos traumáticos e, dentre esses indivíduos, 6% desenvolvem TEPT.

Frequentemente, o TEPT leva a sérias dificuldades ocupacionais e interpessoais e dentre as principais complicações, o distúrbio apresenta alto índice de ideação suicida, tentativas de suicídio e diversas comorbidades, como o abuso de substâncias psicoativas e outros transtornos psiquiátricos. Sua alta comorbidade e a complexidade dos sintomas dificultam muito o diagnóstico, principalmente pelo TEPT compartilhar diversos sintomas de ansiedade e pânico, por exemplo.

A fisiopatologia e a neurobiologia do TEPT ainda não são completamente compreendidas, porém há evidências de que o envolvimento do sistema límbico, do SNA simpático, do eixo HPA e do sistema imune estão diretamente associados ao TEPT. Sabe-se que o estresse crônico compromete a homeostase a partir da desregulação do eixo HPA, aumentando os níveis de glicocorticóides na corrente sanguínea. Entretanto, apesar do estresse crônico estar relacionado à neurobiologia do TEPT, há resultados dos poucos estudos realizados, paradoxalmente, que demonstram baixas concentrações de cortisol em pacientes com TEPT.

Não obstante, o estresse crônico associado ao trauma compromete a sinalização glutamatérgica, incluindo a sinalização de BDNF, provocando uma redução na neuroplasticidade, a partir da perda de elementos detriticos e da inibição da sinaptogênese e neurogênese. A perda sináptica também está correlacionada com distúrbios na sinalização do GR e à neuroinflamação.

O processamento e o condicionamento do medo têm sido um dos maiores focos em investigação para a compreensão e o desenvolvimento de novas terapias, visto que há falhas na extinção do medo, gerando respostas exageradas a fatores que remetem ao trauma vivenciado em pacientes com TEPT. Diversos estudos demonstraram que a inibição da atividade de receptores NMDA no núcleo central da amígdala, poderiam impedir a aquisição e a consolidação da memória do medo. Com base nisto, betabloqueadores como o propranolol têm sido utilizados como tratamento concomitante no TEPT, apesar de não existirem estudos confirmatórios suficientes para apoiar essa hipótese. Os déficits na extinção do medo no TEPT são um desafio central no tratamento e as vertentes na terapia cognitivas-comportamentais são um importante foco de desenvolvimento do tratamento.

No decorrer das últimas décadas, novas vertentes acerca do entendimento das múltiplas influências sobre a etiologia do TEPT foram formadas, tanto sobre questões genéticas e ambientais quanto alterações neurobiológicas. Embora essa revisão tenha sido sucinta, foram apresentados novos alvos terapêuticos promissores no tratamento dos pacientes. Atualmente, a terapia cognitivo-comportamental associada à administração de ISRS tem sido a principal escolha para o tratamento do TEPT. Entretanto, pacientes com TEPT possuem quadros extremamente variáveis que levam a necessidade de mais estudos sobre a eficácia dessas novas formas terapêuticas.

## 6 REFERÊNCIAS

ABDALLAH, Chadi G.; AVERILL, Lynnette A.; AKIKI, Teddy J.; et al. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 59, n. 1, p. 171–189, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216745/>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2018, 1392 p.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, pp. 271 -280, 2014. Disponível em: <http://www.tdahmente.com/wp-content/uploads/2018/08/Manual-Diagnóstico-e-Estatístico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5.pdf>. Acesso em: 12 Dez. 2021.

AMOS, Taryn; STEIN, Dan J ; IPSEY, Jonathan C. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001071/>>. Acesso em: 26 out. 2022.

ANDERO, R. ; RESSLER, K.J. Fear extinction and BDNF: translating animal models of PTSD to the clinic. **Genes, Brain and Behavior**, v. 11, n. 5, p. 503–512, 2012.

AUXÉMÉRY, Yann. Post-traumatic psychiatric disorders: PTSD is not the only diagnosis. **La Presse Médicale**, v. 47, n. 5, p. 423–430, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580906/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

AVERILL, Lynnette A.; PUROHIT, Prerana; AVERILL, Christopher L.; et al. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. **Neuroscience Letters**, v. 649, p. 147–155, 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482215/pdf/nihms867288.pdf>>.

Acesso em: 09 out. 2022.

BAIK, Ja-Hyun. Stress and the dopaminergic reward system. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 12, p. 1879–1890, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257725/>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

BOFF, Sérgio Ricardo ; OLIVEIRA, Alexandre Gabarra. Aspectos fisiológicos do estresse: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e82101723561, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23561>>. Acesso em: 6 set. 2022.

BOYD, Jenna E.; LANIUS, Ruth A. ; MCKINNON, Margaret C. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 43, n. 1, p. 7–25, 2018.

**Caderno técnico de tratamento do transtorno de estresse pós-traumático – TEPT / Ministério da Justiça e Segurança Pública, Secretaria Nacional de Segurança Pública -- Brasília : Ministério da Justiça e Segurança Pública, Secretaria Nacional de Segurança Pública – SENAP, 2019. 194 p.**

CAREAGA, Mariella Bodemeier Loayza. **Variabilidade individual das respostas comportamentais e neurobiológicas em um modelo de estresse traumático baseado no condicionamento de medo ao contexto.** 2019. 110 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo.

CORTEZ, Célia Martins; CRUZ, Frederico Alan de Oliveira ; SILVA, Dilson. Psychological and physiological responses to stress: a review based on results from PET and MRI studies. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 51, n. spe, p. 7–12, 2008. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/babt/a/GGdsz6nRbtycXck8DHYHStH/?lang=en>>. Acesso em: 20 maio 2022.

CÂMARA FILHO, José Waldo S ; SOUGEY, Everton B. Transtorno de estresse pós-traumático: formulação diagnóstica e questões sobre comorbidade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 221–228, 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/VmVFLnd8xyyW5DPBDKmDhDp/?lang=pt>>. Acesso em: 6 set. 2022.

FERRAZ DOS ANJOS, K.; CRUZ SANTOS , V. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO NO CONTEXTO DA COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, v. 11, n. 1, p. 6, 3 set. 2020.

FORD, Julian D ; COURTOIS, Christine A. Complex PTSD, affect dysregulation, and borderline personality disorder. **Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation**, v. 1, n. 1, p. 9, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401293/>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

GILBERT, Karina Stavitsky; KARK, Sarah M.; GEHRMAN, Philip; et al. Sleep disturbances, TBI and PTSD: Implications for treatment and recovery. **Clinical Psychology Review**, v. 40, p. 195–212, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26164549/>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

GILPIN, N. W. ; WEINER, J. L. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. **Genes, Brain and Behavior**, v. 16, n. 1, p. 15–43, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477640/>>. Acesso em: 20 maio 2022.

GIOTAKOS, O. Neurobiology of emotional trauma. **Psychiatriki**, v. 31, n. 2, p. 162–171, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840220/>>. Acesso em: 11 set. 2022.



GODOY, Lívea Dornela; ROSSIGNOLI, Matheus Teixeira; DELFINO-PEREIRA, Polianna; et al. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30034327/>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

HENDRICKSON, Rebecca C.; MILLARD, Steven P.; PAGULAYAN, Kathleen F.; et al. The Relative Effects of Prazosin on Individual PTSD Symptoms: Evidence for Pathophysiologically-Related Clustering. **Chronic Stress**, v. 5, p. 247054702097978, 2021.

KELMENDI, Benjamin; ADAMS, Thomas G.; YARNELL, Stephanie; et al. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 7, n. 1, p. 31858, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5106865/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

KIDA, Satoshi. Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 1, p. 49–57, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374892/>>. Acesso em: 13 ago. 2020.

KIRKPATRICK, Heather A. ; HELLER, Grant M. Post-Traumatic Stress Disorder: Theory and Treatment Update. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 47, n. 4, p. 337–346, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25084856/>>. Acesso em: 11 set. 2022

KRIZANOVA, O.; BABULA, P. ; PACAK, K. Stress, catecholaminergic system and cancer. **Stress**, v. 19, n. 4, p. 419–428, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27398826/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

KRYSTAL, John H.; ABDALLAH, Chadi G.; AVERILL, Lynette A.; et al. Synaptic Loss and the Pathophysiology of PTSD: Implications for Ketamine as a Prototype Novel

Therapeutic. **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n. 10, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844076/>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

LAGES, Ana Cristina; NÓRTE, Carlos Eduardo; PEDROZO, Ana Lúcia; et al. Marcadores neurobiológicos e psicométricos da eficácia da terapia cognitivo-comportamental no transtorno de estresse pós-traumático associado a sintomas dissociativos: relato de caso. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 33, n. 1, p. 63–67, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rprs/a/wVR6NBYVD3m5fN9GQXRvjBs/?lang=pt>>. Acesso em: 8 Dez. 2021.

LEE, Dong-Hun; LEE, Ji-Young; HONG, Dong-Yong; *et al.* Neuroinflammation in Post-Traumatic Stress Disorder. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 953, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625690/>>. Acesso em: 12 out. 2022.

LEE, Ming Tatt; PENG, Wei-Hao; KAN, Hung-Wei; *et al.* Neurobiology of Depression: Chronic Stress Alters the Glutamatergic System in the Brain—Focusing on AMPA Receptor. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1005, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9138646/pdf/biomedicines-10-01005.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2022.

LOBO, Isabela; DE OLIVEIRA, Letícia; DAVID, Isabel A.; et al. The neurobiology of posttraumatic stress disorder: Dysfunction in the prefrontal-amygdala circuit? **Psychology & Neuroscience**, v. 4, n. 2, p. 191–203, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pn/a/GKts3pH37RfNMHpcQKLbV6b/?lang=en>>. Acesso em: 20 maio 2022.

MAKRYGIANNI, Evanthia A.; CHROUSOS, George P. From Brain Organoids to Networking Assembloids: Implications for Neuroendocrinology and Stress Medicine. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34177605/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

MAENG, Lisa Y ; MILAD, Mohammed R. Post-Traumatic Stress Disorder: The Relationship Between the Fear Response and Chronic Stress. **Chronic Stress**, v. 1, p. 247054701771329, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440579/>>. Acesso em: 7 out. 2022.

MCEWEN, Bruce S; NASCA, Carla ; GRAY, Jason D. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 1, p. 3–23, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677120/>>. Acesso em: 11 set. 2022.

MCEWEN, Bruce S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. **Chronic Stress**, v. 1, p. 247054701769232, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856337/>>. Acesso em: 20 maio 2022.

MCEWEN, Bruce S; BOWLES, Nicole P; GRAY, Jason D; et al. Mechanisms of stress in the brain. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1353–1363, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404710/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

MEDEIROS, Letícia Galery; KRISTENSEN, Christian Haag. A efetividade da terapia de exposição para tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático. **Revista Grifos**, v. 19, n. 28/29, p. 37-54, 2010.

MICHOPOULOS, Vasiliki; NORRHOLM, Seth Davin ; JOVANOVIC, Tanja. Diagnostic Biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder: Promising Horizons from Translational Neuroscience Research. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 344–353, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727177/>>. Acesso em: 11 set. 2022.

MILAD, Mohammed R.; PITMAN, Roger K.; ELLIS, Cameron B.; et al. Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress

Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 12, p. 1075–1082, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19748076/>>. Acesso em: 9 out. 2022.

MILLER, Mark W.; LIN, Alex P.; WOLF, Erika J.; et al. Oxidative Stress, Inflammation, and Neuroprogression in Chronic PTSD. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 26, n. 2, p. 57–69, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016379/>>. Acesso em: 11 set. 2022.

NICOLAIDES, Nicolas C.; KYRATZI, Elli; LAMPROKOSTOPOULOU, Agaristi; et al. Stress, the Stress System and the Role of Glucocorticoids. **Neuroimmunomodulation**, v. 22, n. 1-2, p. 6–19, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227402/>>. Acesso em: 11 set. 2022.

NORRHOLM, Seth Davin ; JOVANOVIC, Tanja. Fear Processing, Psychophysiology, and PTSD. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 129–141, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734227/>>. Acesso em: 7 out. 2022.

OSÓRIO, Carlos; PROBERT, Thomas; JONES, Edgar; et al. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience. **Behavioral Medicine**, v. 43, n. 4, p. 307–322, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100966/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

PARSONS, Ryan G ; RESSLER, Kerry J. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. **Nature Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 146–153, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354388/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

PACE, Thaddeus W.W. ; HEIM, Christine M. A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: From risk factors to medical comorbidities. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 1, p. 6–13, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934505/>>. Acesso em: 15 out. 2022.

PERVANIDOU, Panagiota ; CHROUSOS, George P. Neuroendocrinology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuroendocrinology - Pathological Situations and Diseases*. **Progress in brain research**, v. 182, p. 149–160, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541663/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

QUIJIJE, Nadia. Updates in the neuroendocrinology of stress and its clinical management. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity**, v. 22, n. 4, p. 319–324, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26087342/>>. Acesso em: 6 set. 2022.

QUINONES, Maria M.; GALLEGOS, Autumn M.; LIN, Feng Vankee; et al. Dysregulation of inflammation, neurobiology, and cognitive function in PTSD: an integrative review. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 455–480, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170605/>>. Acesso em: 20 maio 2022.

RAUCH, Scott L; WHALEN, Paul J; SHIN, Lisa M; et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. **Biological Psychiatry**, v. 47, n. 9, p. 769–776, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10812035/>>. Acesso em: 11 set. 2022..

RICHTER-LEVIN, Gal; STORK, Oliver ; SCHMIDT, Mathias V. Animal models of PTSD: a challenge to be met. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 8, p. 1135–1156, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756084/>>. Acesso em: 20 maio 2022.

RODRIGO, Silva; GOULART, Carolina Tonini; LAURA. Evolução histórica do conceito de estresse. **REVISA** (Online), p. 148–156, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1096966>>. Acesso em: 20 maio 2022.

SBARDELLOTO, Gabriela; SCHAEFER, Luiziana Souto; JUSTO, Alice Reuwsaat; et al. Transtorno de estresse pós-traumático: evolução dos critérios diagnósticos e prevalência. **Psico-USF**, v. 16, n. 1, p. 67–73, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pusf/a/szPNZDJmvMM6PzPNJvXRFQz/?lang=pt>>. Acesso em: 11 set. 2022.

SELYE, H. Stress and the General Adaptation Syndrome. **BMJ**, v. 1, n. 4667, p. 1383–1392, 1950. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2038162/>>. Acesso em: 12 out. 2022.

SHALEV, Arieh; LIBERZON, Israel ; MARMAR, Charles. Post-Traumatic Stress Disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 25, p. 2459–2469, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636846/>>. Acesso em: 11 set. 2022.

SHERIN, Jonathan E. ; NEMEROFF, Charles B. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 3, p. 263–278, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034143/>>. Acesso em: 20 maio 2022.

SILVERTHORN, Dee U. **Fisiologia Humana**. Porto Alegre, RS: Grupo A, 2017. E-book. ISBN 9788582714041. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714041/>>. Acesso em: 27 out. 2022.

SOARES, Marta C.; GERLAI, Robert ; MAXIMINO, Caio. The integration of sociality, monoamines and stress neuroendocrinology in fish models: applications in the neurosciences. **Journal of Fish Biology**, v. 93, n. 2, p. 170–191, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043474/>>. Acesso em: 11 set. 2022.

SOUSA, Maria Bernardete Cordeiro de; SILVA, Hélderes Peregrino A.; GALVÃO-COELHO, Nicole Leite. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/epsic/a/wLn5RGy9pVXSZKryWSPHXTF/?format=html&lang=pt>>. Acesso em: 08 set. 2022.

YEHUDA, Rachel; ENGEL, Stephanie Mulherin; BRAND, Sarah R.; et al. Transgenerational Effects of Posttraumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 7, p. 4115–4118, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870120/>>. Acesso em: 16 out. 2022.

YEHUDA, Rachel. Status of Glucocorticoid Alterations in Post-traumatic Stress Disorder. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1179, n. 1, p. 56–69, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906232/>>. Acesso em: 16 out. 2022.