Diogo Gonçalves da Silva

# *Stress* Pós-traumático: Terapêuticas Farmacológicas Emergentes

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Diogo Gonçalves da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2009008981, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

O aluno,

_____

(Diogo Gonçalves da Silva)

A Tutora

(Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna)

O Aluno

(Diogo Gonçalves da Silva)

**Abreviaturas**

| | |
|---|---|
| **AEA** | Eicosanóide *anandamide* |
| **5-HT** | 5-hidroxitriptamina |
| **ACTH** | Hormona adrenocorticotrópica |
| **APA** | *American Psychiatric Association* |
| **CB1** | Recetor canabinoide a nível central |
| **CB2** | Recetor canabinoide a nível periférico |
| **CPF** | Córtex Pré-Frontal |
| **CRH** | Hormona libertadora de corticotrofina |
| **DCS** | D-cicloserina |
| **DSM** | *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* |
| **ECB** | Endocanabinóides |
| **FAAH** | Hidrolase das amidas de ácidos gordos |
| **GABA** | Acido $\gamma$-aminobutírico |
| **GLU** | Glutamato |
| **HHA** | Hipotalâmico-hipofisário-adrenal (eixo) |
| **LC-SNS** | *Locus coeruleus*-sistema nervoso simpático |
| **NA** | Noradrenalina |
| **NMDA** | N-metil-D-aspartato |
| **PTSD** | Perturbação de *stress* pós-traumático |
| **rBDZ** | Recetores de benzodiazepinas |
| **rGC** | Recetores de glucocorticóides |
| **SNS** | Sistema nervoso simpático |
| **SSRIs** | Inibidores seletivos da recaptação da serotonina |
| **THC** | $\Delta$-9-tetrahidrocanabinol |

**Resumo**

A perturbação de *stress* pós-traumático (PTSD) é uma doença psiquiátrica que se manifesta após exposição de um indivíduo a um evento traumático, estando descrita e codificada no *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* desde 1980. Esta perturbação manifesta-se sob a forma de uma tríade sintomática, representada por sintomas de *re-experienciação, evicção* e *hiperativação.*

A evidência na literatura disponível mostra alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), bem como em alterações nos neurotransmissores noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), glutamato (GLU) e ácido γ-aminobutírico (GABA).

A presente monografia aborda as alterações que têm sido descritas na PTSD, bem como estratégias farmacológicas emergentes que ganham relevo no tratamento de uma perturbação com repercussões a nível familiar, social e ocupacional.

**Abstract**

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder that may arise after individual exposure to critical events, being described and codified in the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders since 1980. This disorder manifests by a symptomatic triad, represented by the symptoms of re-experiencing, avoidance and hyperarousal.

Literature shows changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), as well as alterations in the neurotransmitters norepinephrine (NE), serotonin (5-HT), glutamate (GLU) and γ-aminobutyric acid (GABA).

This monograph discusses the physiopathological changes that have been described in PTSD, as well as some rising pharmacological interventions targeted to treat a disorder that affects familiar, social and occupational levels.

***Agradecimentos***

Em poucas, porém sentidas palavras, quero manifestar o meu grato agradecimento, em especial, à minha orientadora **Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna** pela disponibilidade, apoio, crítica e colaboração na realização da presente monografia. Sem a sua ajuda, tal não seria possível… Muito obrigado!

Ao **Major Farmacêutico Paulo César Santos**, pela simpatia e hospitalidade demonstradas durante o meu período de estágio;

À **Dr.ª Luísa Sales** e **Dr. Artur Furet**, que me incentivaram e motivaram para o desenvolvimento do tema;

Ao **Dr. Victor Rodrigues** pelo acompanhamento diário ao longo do estágio curricular, e pela compreensão em momentos mais "stressantes".

Aos meus **pais e irmã**, pela confiança e incondicional apoio desde o início do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Sem vocês, não seria possível cumprir os meus objetivos e completar a minha formação académica.

Aos meus **colegas de curso** que me apoiaram ao longo destes cinco anos.

À **Faculdade de Farmácia** e à cidade de **Coimbra**, que me acolheram durante estes maravilhosos cinco anos da minha vida.

A todos, o meu mais sincero **OBRIGADO**!

"*It is not stress that kills us; it is our reaction to it*".

Hans Selye

# ÍNDICE

1. Introdução ..... 2
2. Contextualização Epidemiológica ..... 4
3. Breves conceções sobre o *stress* ..... 5
4. Perturbação de *stress* pós-traumático ..... 7
5. Aproximação biológica da perturbação ..... 9
5.1. Resposta ao *stress* ..... 10
5.1.1. Pilar neuroendócrino ..... 10
5.1.2. Pilar neuroquímico ..... 13
5.1.2.1. Noradrenalina ..... 13
5.1.2.2. Serotonina ..... 14
5.1.2.3. Ácidos aminados ..... 15
6. Novas abordagens farmacológicas ..... 18
6.1. Hidrocortisona ..... 18
6.2. D-cicloserina ..... 19
6.3. Bloqueadores dos recetores adrenérgicos ..... 20
6.4. Sistema endocanabinóide ..... 21
7. Conclusão ..... 23
8. Referências bibliográficas ..... 24

## 1. Introdução

A perturbação de *stress* pós-traumático (PTSD) ocorre após exposição de um indivíduo a um evento considerado traumático, na qual se evoquem sensações de medo, ameaça, horror e impotência. Um evento traumático define-se como uma experiência, observação ou confronto com acontecimentos que envolveram, a exemplo, a ameaça de morte, morte real, ferimentos graves, ou ameaça à integridade física do próprio ou de terceiros após exposição a diferentes formas traumáticas, como sendo desastres naturais ou morte de entes queridos, assédio e violação sexual, violência doméstica, maus tratos, entre outros. [2]

Apesar da vasta variedade de formas traumáticas que podem desencadear a PTSD, a exposição a cenários de guerra foi, possivelmente, o evento traumático sob o qual se iniciaram e se debruçaram a maior parte dos estudos que conduziram ao conceito atual de PTSD. Desde o final da I Guerra Mundial (1914-19) que se referenciam as alterações psicológicas da guerra evidenciadas pelo comportamento alterado dos militares [3]. Contudo, apenas no início da década de 80, tais alterações foram reconhecidas nos Estados Unidos da América, procedendo-se à codificação, descrição e uniformização do termo atualmente conhecido como PTSD.

Como entidade nosológica, a designação de PTSD e a sua consequente incorporação pela primeira vez na terceira edição (APA, 1980) do *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM) substituiu uma ampla variedade de designações atribuídas até à data, como "*irritable heart*", "*soldiers' heart*", "neurose de guerra" e "síndrome pós-Vietname" [4, 5]. Embora mantida nas edições seguintes da obra, o conceito nunca permaneceu estático. O conceito de PTSD foi sendo mutável na sua descrição, integrando-se atualmente na quinta edição da mesma obra (APA, 2013), no capítulo de *trauma e perturbações relacionadas com agentes stressores* (em edições anteriores está integrada no capítulo das *perturbações da ansiedade*). Apenas em 1992, a Organização Mundial de Saúde incorporou a PTSD, na Classificação Internacional de Doenças. [3, 5]

A PTSD adquire aspetos únicos que claramente a distinguem de outras perturbações psiquiátricas, como a depressão *major* [6], dada a importância da vivência traumática, fundamental na conceção da perturbação, bem como da subjetiva interpretação que o indivíduo lhe atribui.

A literatura científica disponível e as linhas de investigação na área estão orientadas para a procura e a necessidade de novas estratégias farmacológicas de intervenção na doença em análise, sendo que os objetivos desta monografia passam pela abordagem de alterações

patológicas nos circuitos endócrinos e químicos; assim como pela exploração de algumas estratégias farmacológicas que, apesar de necessitarem de maior investigação, ganham relevância no tratamento desta perturbação. [7, 8]

## 2. Contextualização Epidemiológica

Em Portugal, os estudos pioneiros nesta área desenvolvem-se, sobretudo, na sequência da marcada história contemporânea do país – a Guerra Colonial (1961-75), tendo sido mobilizados involuntariamente cerca de 800.000 homens [9] para os cenários de guerra, em África, a mando do vigente ditador Oliveira Salazar.

Em 2003, um reconhecido estudo epidemiológico pioneiro na área da PTSD surgiu em Portugal [9]. Dos objetivos deste estudo transversal, a caracterização da taxa de ocorrência da PTSD, como probabilidade da sua existência, na população adulta portuguesa constituiu-se como *endpoint* primário. Partindo dos resultados do estudo, Albuquerque *et al* estimou que 75,7% da população adulta já foi exposta a, pelo menos, um evento traumático e que a taxa provável de ocorrência de PTSD ao longo da vida, independentemente da origem traumática, seria de 7,87% – uma percentagem equiparável à de outros países ocidentais. Estabelecida como objetivo secundário no mesmo estudo, a taxa de ocorrência de PTSD em ex-combatentes da Guerra Colonial (10,9%) permitiu considerar que a exposição aos cenários de guerra foi a responsável pelo desenvolvimento de perturbações psicológicas nos indivíduos expostos, cursando frequentemente de forma crónica. Apesar da probabilidade de ocorrência de PTSD estimada ao longo da vida para a população adulta portuguesa ser relativamente elevada, a verdade é que nem todos os indivíduos expostos a um evento traumático desenvolvem PTSD [9]. De facto, o valor atribuído à passagem por um evento depende das características do indivíduo exposto, subjetivando a sua interpretação como algo traumático. [1]

Ainda sobre questões epidemiológicas, o recente relatório do Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental [10] contempla o estudo de várias entidades nosológicas de cariz psiquiátrico, com vista não só à estimativa da prevalência destas perturbações numa amostra representativa da população adulta portuguesa, mas também à sua comparação com outros países onde o mesmo *design* de estudo foi realizado. Segundo os resultados do mesmo, Portugal adquire uma das mais elevadas taxas de prevalência de perturbações psiquiátricas, com cerca de 22,9% da população em estudo afetada, juntamente com a Irlanda do Norte (23,1%). Apesar da elevada taxa de prevalência na generalidade das perturbações em estudo, as perturbações da ansiedade estão, de facto, no topo das entidades psicopatológicas mais frequentes (16,5%), onde, neste estudo, se insere a PTSD (2,3%).

## 3. Breves conceções sobre o *stress*

O termo *stress* é comummente utilizado de forma vaga [11] e está sujeito a várias interpretações. Embora difícil na sua conceção, vários autores têm idealizado o seu conceito desde que Hans Selye o definiu, pela primeira vez, como uma "reação universal não específica; uma resposta a qualquer estímulo aversivo". Posteriormente, Selye define-o como o "síndrome geral de adaptação" ou "síndrome de *stress*", como uma reação neuroendócrina, propondo que o mesmo consistia nas fases de alarme, adaptação e exaustão. [1, 12] Através dos seus trabalhos, Selye concedeu à Fisiologia a noção de *stress*, como sendo a resposta de um organismo vivo a uma ampla variedade de estímulos físicos e/ou psicológicos, salientando a importância do funcionamento integrado de vários mecanismos biológicos. Tratar-se-ia de uma "orquestra" fisiológica, conhecida hoje como os mecanismos de resposta ao *stress*. [13]

Um outro conceito de *stress*, proposto por Lazarus (1922-2002) torna-se fundamental para a distinção de dois conceitos importantes, o *eustress* e o *distress*. Lazarus define-o como "uma condição ou sensação vivida quando a pessoa percebe que as exigências ou as ameaças ao seu bem-estar excedem os recursos pessoais e individuais que este pode mobilizar" [1]. Apoiado nesta definição, a distinção dos conceitos supraditos pode ser compreendida à luz da Lei de Yerkes-Dodson (1908), que relaciona o grau de estimulação com o desempenho dos organismos, como mostra a Figura I.

A distinção dos conceitos ocorre no ponto de inflexão da curva, no qual o grau de desempenho do indivíduo é máximo. Apesar de continuamente afetada pelo *stress*, a manutenção da homeostasia pelos mecanismos de resposta perante situações aversivas confere aos organismos biológicos fortes e favoráveis vantagens com vista a aumentar as suas hipóteses de sobrevivência, tendo evoluído ao longo do tempo. [11] Desta perspetiva, este *eustress* é responsável por estas respostas adaptativas que permitem ao indivíduo atingir o seu máximo rendimento, correspondendo a uma forma saudável de *stress*. Por oposição, o *distress* corresponde à forma patológica do *stress* e ocorre quando o grau de estimulação é tal que esgota as capacidades de controlo do organismo, com consequente não recuperação da homeostasia. De facto, os indivíduos diagnosticados com PTSD cursam esta forma patológica do *stress*. Assim sendo, o *stress* constitui uma ameaça à homeostasia, ou seja, ao equilíbrio dinâmico que permite manter o meio interno dentro dos parâmetros considerados normais mesmo quando sob contínuas agressões a que é sujeito.

Como já referido, nem todos os indivíduos expostos a situações potencialmente traumáticas desenvolvem PTSD. Na verdade, a grande maioria dos indivíduos aprimora e aplica estratégias de confronto, de forma a lidarem com uma situação emocional traumática. Desta forma, ao melhorar o *distress*, conseguem regular a homeostasia e prevenir o desenvolvimento de PTSD crónico. [11]

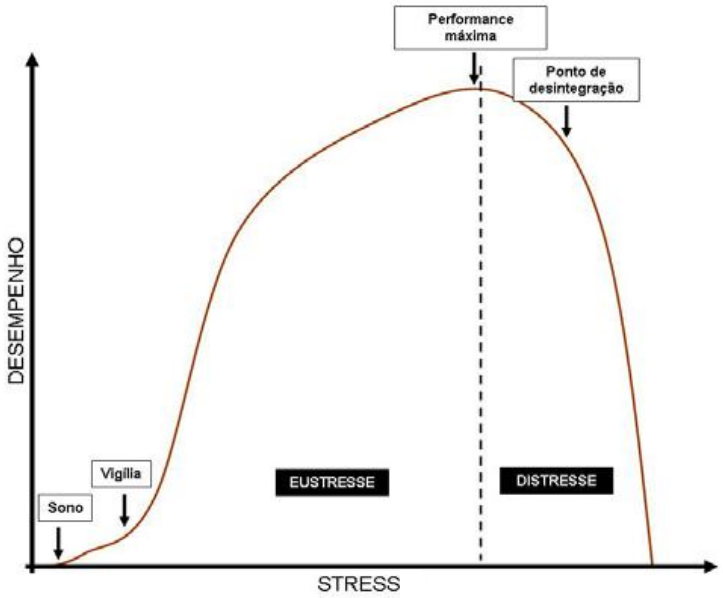


**Figura 1-** Representação gráfica da lei de Yerkes-Dodson. [1]

Apesar das várias definições idealizadas, o conceito de *stress*, quando abordado ao longo da presente monografia, estará relacionado com uma qualquer ameaça (real ou percebida como tal) à homeostase e bem-estar de um organismo. Baseado neste conceito, será necessário compreender um outro conceito relacionado com a perturbação em análise: o *stress* psicogénico, que difere, naturalmente, de um *stress* de causa fisiológica. O *stress* psicogénico está dependente de uma prévia perceção de um estímulo (ameaça), seguida do seu processamento e interpretação cognitiva com a finalidade de lhe conferir um valor emocional (stressante). [14]

Portanto, e tendo em conta a perturbação em análise, os conceitos utilizados na temática serão os correspondentes a um *distress*, de etiologia psicológica, que frequentemente desafia o indivíduo na regulação da sua homeostasia.

## 4. Perturbação de *stress* pós-traumático

De acordo com os critérios propostos pela American Psychiatric Association, a PTSD apresenta-se como uma tríade sintomática – *re-experienciação*, *evicção* e *hiperativação*.

Embora confinado ao passado, o indivíduo frequentemente vivência o evento (*re-experienciação*), através de pensamentos intrusivos e memórias aversivas, manifestadas por ilusões, alucinações ou, frequentemente, por *flashbacks*. Tais re-experiências podem ser despoletadas pelas lembranças do passado traumático ou por simples estímulos externos (sons, imagens, odores), que, de alguma forma, possam estar relacionados com o evento passado. Esta hipermnésia pode manifestar-se inclusivamente durante o sono, sob a forma de pesadelos, com consequente receio de dormir, insónias e ataques de pânico. [2, 12]

A constante revivência do passado é responsável pelo evitar (*evicção*) de pensamentos, emoções, contacto social, conversas ou atividades que possam originar a reativação das memórias traumáticas. Este distanciamento emocional surge como um mecanismo de defesa ao sofrimento sentido aquando da recordação do passado, de tal forma que o pensamento do indivíduo direciona-se para uma evicção total e ativa de situações que, outrora, lhe seriam recompensadoras e prazerosas. O terceiro *cluster* sintomático, a *hiperativação*, está relacionado com sintomas persistentes que manifestam o estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso, como insónias, taquicardia, sudorese, irritabilidade e respostas de alarme exageradas. [1, 12, 15]

A quinta edição da obra (APA, 2013) incorpora e salienta como critério isolado as alterações na cognição e humor. Assim, o indivíduo é incapaz de recordar aspetos importantes do evento traumático, como que de um processo amnésico se tratasse, construindo, constantemente, pensamentos destrutivos sobre si e dos que o rodeiam, o que o incapacita de experimentar aspetos positivos, como sensações ou emoções de felicidade, amor e satisfação.

O diagnóstico da PTSD requer obrigatoriamente não só a presença prévia/exposição a um evento considerado traumático, como também exige a presença de *clusters* sintomáticos por um período de duração superior a quatro semanas. Acresce ainda o facto de a perturbação ter claras consequências no ambiente familiar, social ou ocupacional, cujo desenvolvimento não possa ser atribuído a efeitos biológicos de substâncias exógenas ou atividades de cariz médico. [2]

O tratamento da PTSD deve, idealmente, reduzir a severidade e progressão dos sintomas, melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados, prevenir recidivas, assim

como também deve prevenir e, se possível, tratar comorbilidades. De facto, a PTSD está relacionada com outras perturbações nos sistemas neurológicos (depressão, idealização do suicídio, psicose, dor), assim como a manifestações somatoformes, a exemplo, nos aparelhos cardiovascular, músculo-esquelético e respiratório. [15, 16]

A terapia cognitiva e comportamental é a intervenção psicossocial mais efetiva para o tratamento da PTSD. [17] Não obstante, a terapêutica clássica envolve uma vertente farmacológica, na qual se destaca o uso de fármacos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs), estando a paroxetina e a sertralina aprovadas pela Food and Drug Administration para o tratamento da PTSD. A utilização destas moléculas justifica-se não só pelo seu perfil de eficácia nos três *clusters* sintomáticos supramencionados, como também pelo seu adequado perfil de segurança no que respeita à incidência de efeitos adversos, comparativamente a outros grupos farmacológicos de utilização *off-label*, como os antidepressivos tricíclicos ou inibidores da monoamina oxidase. São por isso a primeira linha na farmacoterapia atual da PTSD. [7, 18]

## 5. Aproximação biológica da perturbação

Dada a complexidade da perturbação, a fisiopatologia da PTSD não tem, no momento, um modelo fisiopatológico universalmente aceite. Os recentes avanços na sua compreensão baseiam-se não só em estudos de neuroimagem [6] mas, sobretudo, na evidência oriunda de vários pilares neuroendócrinos, químicos e anatómicos que permitem uma aproximação ao modelo biológico da doença. [1, 19]

As estruturas neuroanatómicas com maior importância para a compreensão da fisiopatologia da PTSD correspondem às estruturas límbicas, como a amígdala e o hipocampo, e ao córtex pré-frontal (CPF). Estas estruturas (Tabela 1), importantes para as respostas a estímulos de carácter emocional e cognitivo, encontram-se alteradas em indivíduos com diagnóstico de PTSD. [20, 21]

| Estrutura | Alteração funcional na PTSD |
|---|---|
| **Amígdala** | • Ativação aumentada:<br>  ○ Responsável pelo aumento do estado de alerta e pela incapacidade de discernimento da ameaça real. |
| **Hipocampo** | • Atividade e volume reduzidos:<br>  ○ Modificação das respostas ao *stress* e dos processos de formação e extinção da memória. |
| **Córtex Pré-frontal** | • Volume reduzido do CPF:<br>  ○ Alteração das funções cognitivas superiores. |

**Tabela 1** – Estruturas anatómicas e respetivas alterações funcionais na PTSD. (Adaptado de [20])

A exposição a um dado estímulo é transmitida pelas vias neurossensoriais aferentes ao núcleo basolateral da amígdala, juntamente com a informação proveniente de outras estruturas nervosas, com o objetivo de incorporar a memória desse estímulo a um vínculo emocional – a partir da qual ocorre a mobilização da resposta comportamental adaptativa. Esta informação é posteriormente transmitida para outras estruturas neuronais, como o hipotálamo, para dar início às respostas efetoras (endócrinas e autonómicas), perante o estímulo inicial. [22] A amígdala constitui, portanto, uma das estruturas límbicas mais importantes nas respostas a uma potencial ameaça, pois efetua a ligação entre o estímulo e a resposta do indivíduo e desempenha um papel fundamental particularmente na resposta condicionada de medo.

O *medo condicionado* é uma resposta que ocorre quando um estímulo condicionado (ex. luz, odor) é associado a um estímulo incondicional aversivo (ex. choque elétrico). Quando, de forma repetida, ocorre esta associação, o organismo desenvolve uma resposta condicionada às suas aprendizagens. [1] De sentido inverso, o conceito de *extinção* ocorre quando uma prévia aprendizagem a um estímulo condicional é reduzida, quando não acompanhada do estímulo incondicional aversivo, de forma sistemática. [23]

De forma simplificada, os principais e mais estudados sistemas implicados no desenvolvimento da PTSD estão relacionados com os principais componentes biológicos de resposta ao *stress* a nível central e periférico [12, 13, 24], sendo eles:

- O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA);
- O complexo *locus coeruleus* – sistema nervoso simpático (LC-SNS);

A ativação destes sistemas por estímulos nervosos aferentes desencadeia – por vias mediadas pelos respetivos efetores – diferentes alterações a nível comportamental, bem como a indução de mecanismos fisiológicos com vista à recuperação da homeostasia do organismo de forma a garantir a sobrevivência perante uma ameaça real ou percebida como tal. [14, 25]

## 5.1. Resposta ao *stress*

Sucintamente, os mecanismos fisiológicos de resposta ao *stress* correspondem à ativação do eixo HHA e do complexo LC-SNS, sendo que ambos se ativam mutuamente através de um mecanismo de retroalimentação positiva. Embora se relacionem entre si, a atuação de ambos é temporalmente distinta, sendo que a mediação das respostas pelo Sistema Nervoso Simpático (SNS) ocorre de forma mais rápida do que as respostas efetoras do eixo HHA. [22]

### 5.1.1. Pilar neuroendócrino

Como resposta a um evento crítico emocional ocorre ativação do eixo HHA, que se inicia com o aumento da libertação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) pelas células paraventriculares do hipotálamo. Após atravessar a circulação portal hipofisária, este péptido estimula a libertação de ß-endorfinas, ß-lipoproteínas e da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que se liga aos seus recetores no córtex suprarrenal, estimulando a libertação de glucocorticóides, nomeadamente de cortisol. [1, 6]

Em condições fisiológicas, a libertação de cortisol ocorre de forma pulsátil de acordo com o ritmo circadiano. [19] No entanto, quando libertado perante uma situação aversiva, a quantidade de cortisol circulante aumenta substancialmente em relação aos seus níveis basais, preparando o organismo para a ação/sobrevivência perante o estímulo, principalmente pela sua influência sobre o metabolismo energético.

O cortisol medeia a sua atividade através da ligação a recetores intracelulares de dois tipos, os recetores mineralocorticóides e glucocorticóides (rGC), diferindo ambos na sua distribuição e afinidade para o esteroide endógeno. [26] Este esteroide participa também nos processos de formação da memória [13] que ocorrem no hipocampo, dada a grande densidade destes recetores nesta estrutura cerebral. [27]

O cortisol assume ainda uma função central na inibição do eixo HHA, por *feedback* negativo, diminuindo a libertação de CRH e ACTH. As ß-endorfinas e ß-lipoproteínas parecem ter uma ação similar à do cortisol na resposta ao *stress* pois potenciam a libertação de mineralocorticóides, apresentando efeitos analgésicos, imunossupressores e antiarrítmicos. A CRH possui efeitos também a nível central, ativando o SNS que liberta catecolaminas para a corrente sistémica e aumenta a atividade respiratória.

Embora a libertação de cortisol ocorra como uma resposta fisiológica necessária e adaptativa, a sua libertação prolongada, contínua ou crónica tem efeitos deletérios [28] sob o indivíduo, traduzindo-se pela supressão da atividade imunitária, aumento da gordura visceral, insulinorresistência e osteoporose. [1, 13, 24, 25] A nível das estruturas límbicas, a ação prolongada do cortisol poderá originar a atrofia das células neuronais e a redução do volume do hipocampo.

Para além do hipotálamo e hipófise, outras estruturas anatómicas influenciam a atividade do eixo HHA. Assim, o hipocampo e o CPF inibem o eixo HHA, enquanto os circuitos da amígdala e do tronco cerebral o ativam.

Tendo em conta as reações intensas que os indivíduos apresentam perante exposição a um estímulo *stressor*, seria expectável que ocorresse uma libertação acentuada de cortisol, ao integrar o funcionamento do eixo HHA em indivíduos com PTSD. Na literatura é possível encontrar evidência, de facto, a alterações nos níveis de cortisol nestes indivíduos, reportando, porém, baixos níveis de cortisol circulante.

A evidência oriunda de estudos com população exposta a cenários de guerra e com diagnóstico formal de PTSD demonstra baixos níveis de cortisol circulante, quando comparados com grupos controlo adequados. Resultados semelhantes foram também

observados em vítimas de abuso, refugiados e sobreviventes do Holocausto. [29] Porém, outros estudos evidenciam níveis normais do mesmo. [30] Esta inconsistência pode ser explicada pelos diferentes tipos e *timing* de ocorrência do evento traumático, pela sintomatologia observada, por co-patologias associadas, pela personalidade e padrão genético do indivíduo. A inconsistência pode ser ainda devida à própria metodologia utilizada nestes estudos. [19, 20]

A hiper-regulação do eixo HHA tem sido apontada como um *highlight* no pilar neuroendócrino, explicando os baixos níveis circulantes de cortisol em indivíduos com PTSD. A administração de baixas doses do esteroide exógeno dexametasona mostrou que os baixos níveis de cortisol seriam explicados pelo facto de a dexametasona contribuir para o mecanismo de retroação negativa e aumentar a sensibilidade dos rGC, nas estruturas límbicas. [20, 31] A Figura 2 mostra, esquematicamente, as diferenças entre um indivíduo normal e um indivíduo com PTSD, cuja hipocortisolemia pode ser explicada pela hiper-regulação do eixo HHA.

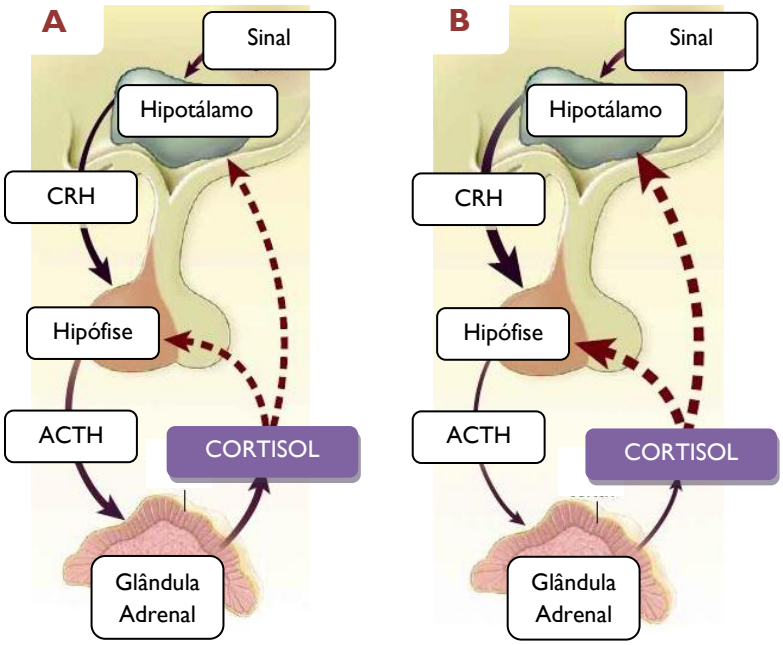


**Figura 2** – Alterações no eixo HHA em doentes diagnosticados com PTSD (B), comparada com o funcionamento do eixo num indivíduo normal (A). Na PTSD ocorre hipocortisolemia, embora se mantenham níveis elevados de CRH. (Adaptado de [32])

### 5.1.2. Pilar neuroquímico

Os aspetos químicos que auxiliam na conceção do modelo patológico da PSTD assentam nos mensageiros químicos que, de alguma forma, estão envolvidos na resposta ao medo e ao *stress*, como as catecolaminas [destacando-se principalmente a noradrenalina (NA)], a 5-hidroxitriptamina (5-HT), o glutamato (GLU) e o ácido $\gamma$-aminobutírico (GABA) cujos mecanismos serão pormenorizados nas secções seguintes da monografia.

#### 5.1.2.1. Noradrenalina

A NA é uma catecolamina derivada do ácido aminado L-tirosina, sendo um neurotransmissor disperso pelas estruturas encefálicas. [33] Por estar implicada em importantes processos cognitivos de memória, atenção, aprendizagem, codificação de memórias emotivas, alterações no comportamento e vigilância, a NA é um dos neurotransmissores mais estudados para a compreensão da fisiopatologia da PTSD. Efetivamente, existe evidência de uma exagerada atividade do sistema noradrenérgico em indivíduos com PTSD. [19]

A comunicação noradrenérgica no SNC é iniciada, na grande maioria, pelas células neuronais do *locus coeruleus*, uma estrutura localizada no tronco cerebral. Assim, numa típica situação de resposta ao *stress*, esta estrutura é ativada e promove a libertação de NA por uma grande rede de neurónios do SNC, desencadeando efeitos centrais como a hipervigilância, ansiedade e a inibição de comportamentos de exploração. [14, 33] O *locus coeruleus* estimula ainda o hipotálamo, o CPF e a amígdala. Na presença de um agente *stressor*, a NA libertada é também responsável pela ativação do SNS, exercendo importantes ações periféricas que, sendo parte integrante de um conjunto de alterações fisiológicas, colocam o organismo humano rapidamente em modo de "luta ou fuga". Tais respostas efetoras resultantes da estimulação dos recetores adrenérgicos incluem a ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, com vasoconstrição periférica e retenção hídrica e de sódio e consequente aumento da pressão arterial; o aumento do aporte sanguíneo ao coração, cérebro e músculos; o aumento do ritmo respiratório; a inibição das funções digestivas e da libertação de insulina, midríase e boca seca, estando as funções neurovegetativas diminuídas. [13, 19]

Os sintomas de *hiperativação* (como a hiperexcitabilidade e diminuição das capacidades neurovegetativas deste terceiro *cluster* sintomático) parecem ser plausíveis com um aumento

da atividade desta catecolamina. Esta evidência é suportada por vários estudos fisiológicos envolvendo indivíduos com diagnóstico de PTSD, os quais não só reportam elevados níveis urinários de NA (assim como dos seus metabolitos) como também evidenciam aumentos do ritmo cardíaco, pressão arterial e uma exagerada resposta adrenérgica a situações que os fazem recordar o seu trauma. Contudo, e apesar dos diversos estudos não serem consistentes entre si, os estudos fisiológicos sobre o papel da NA são sugestivos da hiperatividade do SNS na PTSD, mesmo com o neurotransmissor em níveis basais, quando comparados com indivíduos controlo apropriados. [20]

Os recetores adrenérgicos são classificados farmacologicamente em recetores adrenérgicos do tipo $\alpha$ ($\alpha_1$ e $\alpha_2$) e do tipo $\beta$ ($\beta_1$, $\beta_2$ e $\beta_3$). A libertação de NA ocorre por estimulação dos recetores pós-sináticos $\alpha_1$, $\beta_1$ e $\beta_2$, enquanto a inibição da sua libertação ocorre por auto-estimulação do recetor pré-sinático $\alpha_2$. Dos estudos farmacológicos disponíveis, destaca-se a utilização da iombina no estudo da hiperativação noradrenérgica em indivíduos diagnosticados com PTSD. Sendo um antagonista dos recetores adrenérgicos do tipo $\alpha_2$, a iombina é responsável pelo aumento da libertação de NA na fenda sinática. Quando administrada a um grupo de 20 veteranos de guerra com PTSD, a iombina foi responsável pela indução de *flashbacks* (40%) e ataques de pânico (70%), enquanto estes efeitos não foram de todo identificados no grupo controlo. [20, 34]

#### 5.1.2.2. Serotonina

A 5-HT é uma monoamina envolvida não só no controlo de impulsos e comportamento sexual, na regulação do humor, sono e apetite; como também adquire importantes funções de regulação neuroendócrina (agente regulador do eixo HHA) [12, 24]. Porém a sua função na fisiopatologia da PTSD é menos compreendida que o envolvimento das catecolaminas na aproximação biológica da doença.

Curiosamente, o conhecimento da sua função advém da utilização de fármacos antidepressores Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (SSRIs) na PTSD, uma vez que se observam melhorias nos sintomas frequentemente apresentados pelos indivíduos (irritabilidade, alterações no humor e ansiedade), resultantes de alterações no neurocircuito da 5-HT. [6, 20] Assim, estudos farmacológicos com a paroxetina mostraram a sua eficácia direta na melhoria do quadro sintomatológico da PTSD, assim como evidenciaram um aumento do volume do hipocampo, frequentemente reduzido em indivíduos diagnosticados

com PTSD. Não obstante aos seus efeitos benéficos diretos, um outro estudo reporta que a eficácia do citalopram na melhoria do quadro clínico destes doentes também se deve aos seus efeitos ao normalizar a inibição do CPF sob a amígdala, provavelmente por as projeções serotoninérgicas derivadas dos núcleos da rafe dorsal e mediana se conectarem a outros substratos neuronais, como a amígdala e o hipocampo. Os efeitos da 5-HT neste tipo de perturbação dependem das regiões neuronais envolvidas, assim como do tipo de recetores serotoninérgicos estimulados. [24]

Embora estejam descritas sete famílias de recetores da serotonina [33], os recetores metabotrópicos 5-$HT_{1A}$ e 5-$HT_{2A}$ são dos mais destacados neste tipo de perturbação e exercem diferentes efeitos. As projeções originadas da rafe mediana são responsáveis por efeitos ansiolíticos, facilitando a extinção das memórias traumáticas, através da estimulação dos recetores 5-$HT_{1A}$ enquanto os efeitos ansiogénicos são mediados via estimulação de recetores 5-$HT_{2A}$, com origem nos neurónios da rafe dorsal com conexão ao hipocampo e à amígdala.

Num indivíduo normal, após uma situação de *stress* ocorre um aumento da libertação de 5-HT na amígdala, gerado pela ativação no núcleo dorsal da rafe. A 5-HT exerce, maioritariamente, um papel regulador, uma vez que as sinapses que se estabelecem nesta estrutura anatómica são sistematicamente reguladas pela ativação de recetores serotoninérgicos durante as respostas ao *stress*, com a finalidade de aumentar os efeitos inibitórios do GABA. Deste modo, o GABA, ao permitir o influxo de iões cloreto nas células neuronais, reduz a excessiva ativação da amígdala por redução do limiar de excitação, normalizando a resposta emocional.

Alterações no sistema serotoninérgico de regulação poderão explicar alguns dos sintomas associados à PTSD, já que os diminutos níveis de 5-HT na amígdala podem ser responsáveis pela sua hiperativação. A diminuição da capacidade reguladora da 5-HT sob a amígdala, perante o medo e a ameaça, pode, assim, explicar a agressividade e impulsividade manifestadas pelos indivíduos com PTSD. [30, 35]

#### 5.1.2.3. Ácidos aminados

Os ácidos aminados com função neurotransmissora, como o GLU e o GABA, parecem ser promissores na conceção do modelo biológico da PTSD.

O GLU é o principal neurotransmissor de sinapses excitatórias disponível no SNC [33], sendo libertado, no cérebro, perante situações de *stress* ou aquando da libertação de

glucocorticóides. Embora se distingam dois tipos diferentes de recetores para o GLU (recetores ionotrópicos e recetores metabotrópicos), na verdade, os recetores ionotrópicos N-metil-D-aspartato (NMDA) recebem especial destaque para a compreensão desta patologia, não só pelo facto de estarem envolvidos na plasticidade neuronal, mas também por exercerem funções nos processos cognitivos de aprendizagem e memória; destacando-se, nesta última, o seu papel no processo de consolidação de memórias. [20]

De forma muito sucinta, e a partir da evidência disponível na literatura em torno da PTSD, este ácido aminado parece ter, predominantemente, um papel regulador sob o eixo HHA. A evidência de estudos em animais tem mostrado que a libertação de GLU perante exposição a uma situação aversiva aumenta a atividade do eixo HHA. Mais especificamente, verificou-se que a administração de um antagonista dos recetores NMDA promoveu a diminuição da quantidade de ACTH e consequente redução da atividade dos mecanismos de resposta ao *stress*. [24]

O GLU está também envolvido no processo de formação e consolidação de memórias. Estes processos dependem da ativação dos recetores ionotrópicos NMDA com influxo de cálcio para as células neuronais. Não obstante a esta importante função, este ácido aminado adquire também a capacidade de exercer excitotoxicidade, especialmente quando presente em grandes quantidades no cérebro. Esta toxicidade pode manifestar-se pela perda de neurónios ou mesmo alterações estruturais profundas ao nível do hipocampo e do CPF. [6, 20]

Por oposição ao GLU que é o principal neurotransmissor com ação excitatória, o principal neurotransmissor com ação inibitória sob o SNC é o GABA. [33] Destacam-se as suas funções ansiolíticas, através da inibição dos circuitos de libertação de CRH e NA envolvidos nos mecanismos de resposta ao *stress*. Fisiologicamente, os seus efeitos inibitórios são mediados via ativação dos recetores $GABA_A$, os quais se encontram associados aos recetores de benzodiazepinas (rBDZ), formando um complexo de ligação, cuja ativação potencia a atividade inibitória deste ácido aminado ao permitir o influxo de iões cloreto. [36]

Na verdade, em relação a esta perturbação em específico, os estudos envolvendo este aminoácido são parcos. Contudo, sabe-se que níveis intensos de *stress* são responsáveis por alterações ao nível do complexo recetor $GABA_A$/rBDZ, na qual estudos de neuroimagem evidenciam a diminuição de locais ativos para ligação do GABA, em estruturas como o hipocampo, córtex e tálamo. [20]

A Figura 3 resume as principais interconexões entre os pilares neuroendócrino e neuroquímico da PTSD.

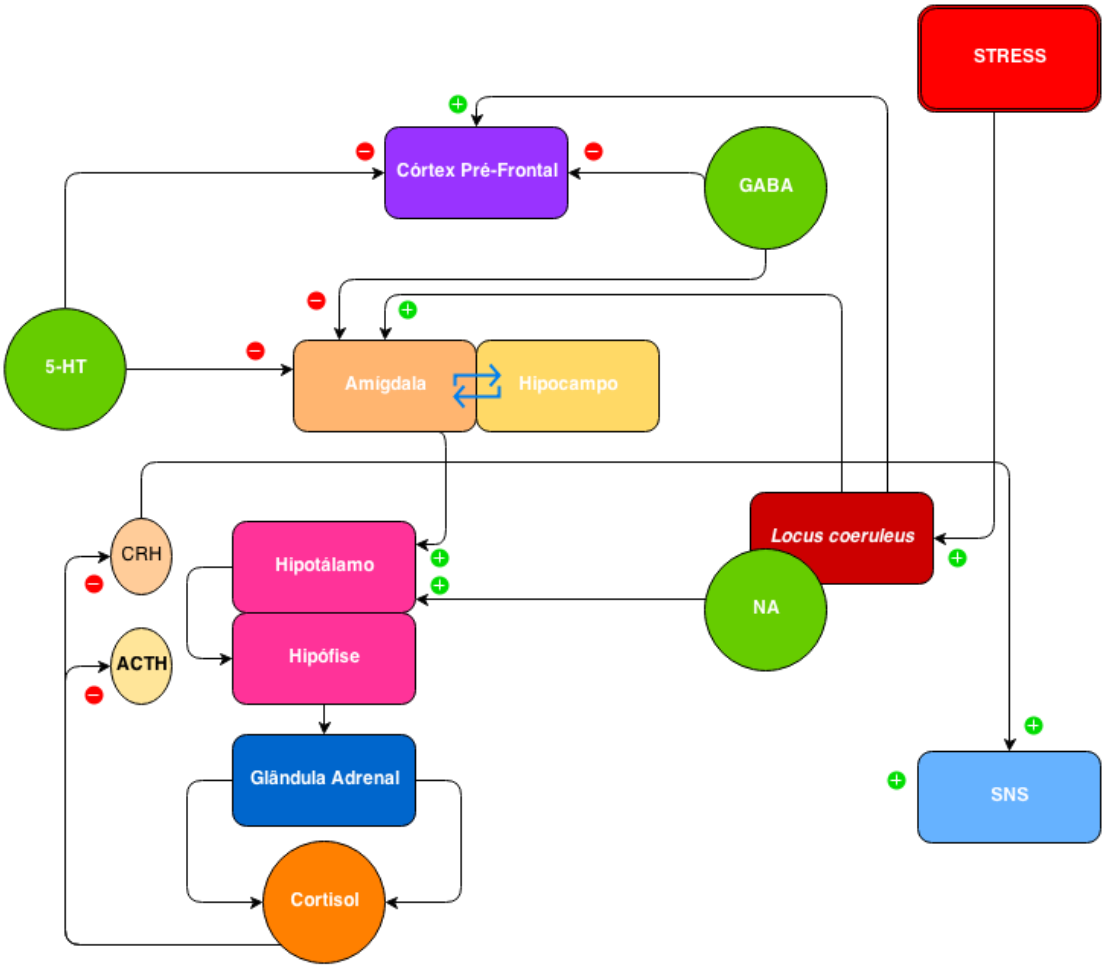


**Figura 3** – Interconexões entre os pilares endócrino e químico. (Adaptado de [1])

## 6. Novas abordagens farmacológicas

Embora exprimam resultados variáveis, as alterações biológicas observadas em indivíduos diagnosticados com PTSD podem constituir *targets* terapêuticos, úteis para novas abordagens farmacológicas para o tratamento da perturbação. Assim, estes *targets* podem passar pela manipulação farmacológica dos sistemas supraditos: eixo HHA e sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico.

Considerando que a PTSD pode resultar de uma má adaptação do indivíduo a um determinado estímulo de natureza aversiva, as abordagens farmacológicas podem ser racionalizadas de duas formas: uma intervenção farmacológica no pré-trauma ou no pós-trauma. Desta forma, o tratamento pode ser dirigido para a prevenção da consolidação da memória aversiva (intervenção preventiva) ou facilitar o processo de extinção dessas memórias (tratamento sintomático). [37] Neste sentido, idealmente, considera-se que o tratamento farmacológico da PTSD deverá, através da administração de uma molécula inovadora, bloquear a consolidação de memórias traumáticas e impedir a sua contínua recuperação; paralelamente, deve estimular a extinção da memória e reduzir os sintomas da perturbação. [38]

Os sistemas envolvidos na comunicação adrenérgica e de glucocorticóides são dos mais frequentemente apontados como potenciais novos alvos terapêuticos, para ambas as perspetivas de tratamento. No entanto, a ênfase dada a estas potenciais abordagens ocorre no contexto de aumentar a eficácia das estratégias psicoterapêuticas, e raramente num contexto de terapêutica estritamente farmacológica. [39]

### 6.1. Hidrocortisona

Uma das estratégias estudadas baseia-se no processo de reconsolidação de memórias. No contexto da PTSD, este processo, que ocorre após consolidação da memória (traumática), pode ser manipulado no sentido de incorporar nova informação. Por outras palavras, pode ser entendido como o processo que torna a memória suscetível a nova informação, aquando da lembrança de eventos passados.

Como que de um ciclo vicioso se tratasse, a frequente lembrança de memórias com significado emocional intenso é apontada como a responsável pela manifestação dos fenómenos de re-experienciação, descritos nos critérios da APA e já referidos na introdução da presente monografia.

Naturalmente, o processo de consolidação posterior dessas memórias intensifica o seu significado aversivo. Assim, ao conhecer os mecanismos que permitam interferir neste processo, seria racional desenvolver uma metodologia farmacológica que possibilitasse uma modulação neste processo; terapêutica farmacológica aliada a intervenções psicoterapêuticas, como a evocação das memórias traumáticas do indivíduo.

Os glucocorticóides, ao possuírem a função de inibição de recuperação das memórias emocionais descrita, quebram o ciclo vicioso de lembrança e posterior consolidação. Os glucocorticóides conduzem, portanto, a uma diminuição dos sintomas de re-experienciação nos indivíduos com PTSD. Consequentemente promovem a extinção dessas memórias, não pelo facto de as extinguirem totalmente, mas sim pelo processo corretivo que exercem, de tal forma que a lembrança da memória passada não é acompanhada dos sintomas anteriormente descritos. [40]

A administração de agonistas dos rGC trata-se, portanto, de uma possível intervenção farmacológica com a finalidade de prevenção de alguns dos sintomas da PTSD, tal como evidenciado num estudo piloto controlado e de dupla ocultação realizado em indivíduos com diagnóstico de PTSD [37] onde se demonstrou que a administração de baixas doses de hidrocortisona reduzia os sintomas de re-experienciação. Apesar das limitações do estudo, como o baixo número de doentes envolvidos (3 doentes), os autores concluíram, com alguma significância relativamente aos controlos utilizados, que a administração de baixas doses de hidrocortisona teve um impacto benéfico na redução de alguns sintomas evidenciados na PTSD, possivelmente pelo modelo proposto de inibição do ciclo vicioso – o agonismo farmacológico ao nível dos rGC. [40]

## 6.2. D-cicloserina

A terapia de exposição é uma intervenção psicoterapêutica utilizada no âmbito das perturbações da ansiedade em geral, tendo relação com o segundo *cluster* sintomático da PTSD – a evicção. Ao submeter os indivíduos a memórias que tentam evitar, a finalidade desta intervenção psicoterapêutica é a de oferecer aos doentes a capacidade de discernimento entre os estímulos que constituem uma ameaça real e os estímulos associados com a segurança. Ou seja, estes indivíduos não são capazes de distinguir ameaça e segurança, existindo uma generalização de todos os estímulos como potenciais ameaças e consequentemente exacerbadas respostas de alarme. [36]

Seguindo um raciocínio semelhante sobre a fenomenologia da memória, a D-cicloserina (DCS), utilizada como antibiótico de largo espetro no combate a doenças infecciosas, é utilizada e direcionada na PTSD como potenciador da terapia de exposição. Trata-se de um agonista parcial dos recetores ionotrópicos NMDA.

Estes recetores adquirem interesse especial uma vez que estão envolvidos em ambos os processos de aprendizagem e extinção do medo ao serem ativados ao nível da amígdala.

Estudos farmacológicos realizados em animais e humanos, mostraram a eficácia de DCS nos processos de extinção de memórias, pelo aumento de sinapses glutamatérgicas onde, outrora, a sua atividade estava interrompida. [41]

Contudo, nem todos os estudos disponíveis atestam a eficácia deste fármaco no tratamento da PTSD. De facto, um ensaio clínico mostra exatamente o contrário. Indivíduos tratados com a DCS mostraram uma maior incidência de sintomas, em relação aos indivíduos com PTSD tratados com placebo. Desta forma, e apesar da existência de uma meta-análise que comprova a eficácia da utilização da DCS nos processos de extinção do medo, aliados a terapia psicológica de exposição, a verdade é que nem todos os tratamentos e abordagens apresentadas para o tratamento da perturbação devem ser abordados como *"one-size-fits-all"*. [41, 42]

### 6.3. Bloqueadores dos recetores adrenérgicos

Conforme já salientado, a amígdala é fundamental para a associação de um vínculo emocional a uma determinada memória. Dado que esta associação é potenciada pela ativação do sistema noradrenérgico [43], prevê-se, teoricamente, que o bloqueio da atividade noradrenérgica exacerbada no contexto da PTSD, através do uso de bloqueadores dos recetores adrenérgicos seja benéfico. Efetivamente, a administração de fármacos deste grupo farmacoterapêutico parece ter consequências benéficas na PTSD.

Os estudos com os bloqueadores adrenérgicos do tipo ß como estratégias emergentes, estão orientados para o tratamento sintomático dos pesadelos, *flashbacks* e insónias nestes doentes pois a hiperativação noradrenérgica tem sido associada à desregulação do sono em indivíduos com PTSD.

O propranolol, que facilmente atravessa a barreira hemato-encefálica, parece reduzir o risco de desenvolvimento da PTSD, quando administrado imediatamente após o evento traumático. [44] A grande maioria dos estudos baseia-se em ensaios com animais, nos quais o propranolol teve a capacidade de diminuir o vínculo emocional atribuído à memória

traumática, tendo como consequências a melhoria dos sintomas de re-experienciação, como os *flashbacks* e o estado de alerta generalizado. O propranolol parece ser eficaz no bloqueio do processo de reconsolidação das memórias, evitando a passagem das memórias recentemente adquiridas para uma memória de longa duração.

Em 2003, Vaiva *et al.* estudaram os efeitos do propanolol em indivíduos que teriam passado recentemente por um evento traumático (acidente rodoviário). O propranolol foi administrado horas depois do evento traumático. Cerca de 2 meses depois, os indivíduos que fizeram tratamento com propranolol evidenciaram uma diminuição da severidade dos sintomas da PTSD, em comparação com os indivíduos controlo. [45, 46]

Estudos clínicos com a prazosina, um antagonista dos recetores adrenérgicos do tipo $\alpha_1$, quando administrada em doses diárias mostram a sua eficácia na restauração dos padrões do sono, diminuindo a insónia e a ocorrência de pesadelos relativos às memórias traumáticas. [46, 47]

Encontra-se descrita na literatura a potencial associação prazosina/propranolol, justificando-se pelos seus efeitos sinergísticos, com diferentes mecanismos de ação, que podem atuar em alguns dos sintomas da PTSD, especialmente quando refratários à farmacoterapia clássica com SSRIs. Contudo, esta associação precisa de ser estudada com maior nível de evidência. [46]

## 6.4. Sistema endocanabinóide

A canábis tem sido apontada como uma das principais substâncias psicoestimulantes utilizadas pelos indivíduos com PTSD, com a finalidade de aliviar os sintomas da ansiedade, sendo também responsável pelo abuso de substâncias como comorbilidade da doença.

A administração de $\Delta$-9-tetrahidrocanabinol (THC), o principal constituinte psicoativo da canábis, parece reduzir a ansiedade em humanos, estando os seus efeitos ansiolíticos também evidenciados em modelos animais. [48] Estes efeitos podem ser devidos à ativação do sistema de endocanabinóides (ECB), cujos efeitos são mediados pela ação dos canabinóides endógenos.

Estudos recentes mostram que a modulação deste sistema pode constituir uma estratégia possível para o tratamento das alterações emocionais e cognitivas da PTSD. O conhecimento da fisiologia deste sistema permitirá constituir uma nova abordagem terapêutica direcionada para os efeitos ansiolíticos dos canabinóides, evitando os efeitos

adversos decorrentes do consumo direto de substâncias [38] ao ser possível uma intervenção indireta neste sistema.

O sistema ECB é um sistema lipídico com ação neuromoduladora, disperso pelas estruturas cerebrais corticolímbicas e envolvido em processos fisiológicos como a dor, a memória, o humor e a extinção do medo. Este sistema é constituído por recetores de canabinóides (CB1, abundante a nível central; e CB2, com ações a nível periférico), ligandos endógenos (os endocanabinóides) e por um sistema enzimático responsável pela biossíntese e degradação dos endocanabinóides. Estas moléculas são sintetizadas *on demand* pela membrana fosfolipídica das células neuronais. [48] Um dos endocanabinóides com especial destaque na PTSD corresponde ao eicosanóide *anandamide* (AEA).

A evidência mostra que, perante uma situação de *stress,* a redução da sinalização celular pela ativação de recetores CB1 pela AEA, pode ser responsável por alterações neuroendócrinas e comportamentais e pela regulação da memória. De facto, baixos níveis deste canabinóide endógeno comprometem os processos de extinção do medo, sendo também responsáveis pela ansiedade manifestada nos doentes com PTSD. [49]

A enzima hidrolase das amidas de ácidos gordos (FAAH) é responsável pela degradação da AEA. Perante situações de *stress* crónico, a evidência em estudos animais mostra uma atividade exacerbada da FAAH. Esta atividade é responsável pela diminuição dos níveis de AEA e, consequentemente, pela diminuição da ativação dos recetores CB1.

Embora relativamente recente, a descoberta da AEA e da FAAH permite racionalizar uma possível estratégia terapêutica para a PTSD, envolvendo o sistema de ECB, através da utilização de inibidores da FAAH. [50]

A utilização destes inibidores está atualmente em ensaios clínicos controlados, com a substância PF-0445784, pelo que até ao momento nenhum resultado foi publicado acerca da sua verdadeira eficácia, apesar dos estudos pré-clínicos terem sido promissores. [38,50]

## 7. Conclusão

A PTSD é uma perturbação psiquiátrica que afeta os indivíduos expostos a um evento traumático. Uma vez que nem todos os indivíduos expostos desenvolvem a doença, de uma forma crónica, é de todo conveniente a exploração e a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que suportem a construção de um modelo biológico da doença e identificar *targets* para tratamento e/ou prevenção da doença, assim como possíveis fatores preditivos da mesma.

Os estudos existentes centram-se nas alterações fisiológicas ao nível dos mecanismos envolvidos nas respostas ao *stress*, sendo que, na PTSD, compreendem alterações nos pilares neuroendócrino (eixo HHA) e neuroquímico (NA, 5-HT, GLU e GABA).

A literatura disponível sobre a temática mostra, no geral, estudos que exploram uma ou duas modalidades de tratamento (medicamentoso e/ou intervenção psicossocial). Assim, ainda que a farmacoterapia clássica com SSRIs tenha efetividade na PTSD, nem todos os doentes reagem da mesma forma aos tratamentos medicamentosos, não conseguindo a remissão total da doença. Apesar da existência de duas moléculas aprovadas para o tratamento da perturbação – a sertralina e a paroxetina –, com efetividades na ordem dos 60% [51], os estudos clínicos têm falhado em determinados grupos de doentes, como por exemplo os veteranos de guerra que frequentemente não respondem à medicação. Os tratamentos farmacológicos atualmente existentes produzem bons resultados, com vantagem no tratamento de outras perturbações psiquiátricas para além da PTSD, porém longe de serem consideradas as estratégias ideais por várias razões, destacando-se a tolerabilidade dos fármacos e as respostas limitadas/refratárias a estes. [52]

A integração da evidência disponível permitirá, no futuro, a construção do modelo fisiopatológico da doença e estratégias de tratamento, cuja finalidade será a de aumentar a qualidade de vida destes doentes.

## 8. Referências bibliográficas


1. GUERREIRO, D.; BRITO, B.; BAPTISTA, JL.; GALVÃO, F. – Stresse pós-traumático: os mecanismos do trauma. Acta Médica Portuguesa. 20 (2007) 347-354.

2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION – Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. 5ª Ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2013. ISBN 978-0890425558.

3. BALDWIN, DV. – Primitive mechanisms of trauma response: Na evolutionary perspective on trauma-related disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 37 (2013) 1549-1566.

4. LIPOV, E.; KELZENBERG, B. – Sympathetic system modulation to treat post-traumatic stress disorder. Journal of Affective Disorders. 142 (2012) 1-5.

5. SCHESTATSKY, FS.; CEITLIN, LH.; ABREU, PBS.; HAUCK, S. – Historical evolution of the concept of posttraumatic stress disorder. Revista Brasileira de Psiquiatria. 25 (2003) 8-11.

6. NEWPORT, J.; NEMEROFF, CB. – Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder. Focus. 1 (2003) 313-321.

7. URSANO, RJ.; BELL, C.; ETH, S.; FRIEDMAN, M.; NORWOOD, A.; PFEFFERBAUM, B.; PYNOOS, RS.; ZATZICK, DF.; BENEDEK, DM. – Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. American Journal of Psychiatry. 161 (2004) 3-31.

8. NEMEROFF, CB.; BREMMER, JD.; FOA. EB.; MAYBERG, HS.; NORTH, CS.; STEIN, MB. – Posttraumatic Stress Disorder: A State-of-the-Science Review. Journal of Psychiatric Research. 40 (2009) 1-21.

9. ALBUQUERQUE, A.; SOARES, C.; MARTINS DE JESUS, P.; ALVES, C. – Perturbação pós-traumática do stress (PTSD): avaliação da taxa de ocorrência da população adulta portuguesa. Acta Médica Portuguesa. 16 (2003) 309-320.

10. CALDAS DE ALMEIDA, JM.; XAVIER, M. – Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1.º Relatório. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, 2013. ISBN 978-989-98576-0-5.

11. OMER BONNE, CG.; GRILLON, C.; VYTHILINGAM, M.; NEUMEISTER, A.; CHARNEY, DS. – Adaptative and maladaptative psychobiological responses to severe psychological stress: implications for the discovery of novel pharmacotherapy. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 28 (2004) 65-94.

12. GRAEEF, FG. – Biological basis of posttraumatic stress disorder. Revista Brasileira de Psiquiatria. 25 (2003) 21-24.

13. CARRASCO, GA.; VAN DE KAR, LD. – Neuroendocrine pharmacology of stress. European Journal of Pharmacology. 463 (2003) 235-272.

14. MORILAK, DA.; BARRERA, G.; ECHEVARRIA, DJ.; GARCIA, AS.; HERNANDEZ, A.; MA, S.; PETRE, CO. – Role of brain norepinephrine in the behavioral responses to stress. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 29 (2005) 1214-1224.

15. EDMONDSON, D.; COHEN, BE. – Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease. Progress in Cardiovascular Diseases. 55 (2013) 548-556.

16. DASKALAKIS, N.; YEHUDA, R; DIAMOND, DM. – Animal models in translational studies of PTSD. Psychoneuroendocrinology. 38 (2013) 1895-1911.

17. HENDRIKSEN, H.; OLIVIER, B.; OOSTING, RS. – From non-pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder to novel therapeutic targets. European Journal of Pharmacology. 732 (2014) 139-158.

18. ALEXANDER, W. – Pharmacotherapy for Post-traumatic Stress Disorder in Combat Veterans. Pharmacy & Therapeutics. 37 (2012) 32-38.

19. ZOLADZA, PR.; DIAMOND, DM. – Current status on behavioral and biological markers of PTSD: A search for clarity in a conflicting literature. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 37 (2013). 860-895.

20. SHERIN, JE.; NEMEROFF, CB. – Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. Dialogues in Clinical Neurosciences. 13 (2011) 263-278.

21. SALA, M.; PEREZ, J.; SOLOFF, P.; UCELLI DI NEMI, S.; CAVERZASI, E.; SOARES, JC.; BRAMBILLA, P. – Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. European Neuropsychopharmacology. 14 (2003) 393-405.

22. EVERLY, GS.; LATING, JM. – The Anatomy and Physiology of the Human Stress Response. 3ª Ed. New York. Kluwer Acamedic Publishers, 2013. ISBN 978-0-306-47800-0

23. MAHAN, AL.; RESSLER, KJ. – Fear conditioning, synaptic plasticity and the amydgala: implications for posttraumatic stress disorder. Trends in Neurosciences. 35 (2012) 24-35.

24. RAVINDRAN, LN.; STEIN, MB. – Pharmacotherapy of PTSD: Premises, Principles and Priorities. Brain Research. 1293 (2009) 24-39.

25. TSIGOS, C.; CHROUSOS, GP. – Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psychosomatic Research. 53 (2002) 865-871.

26. AKIRAV, I. – Cannabinoids and glucocorticoids modulate emotional memory after stress. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 37 (2013) 2554-2563.

27. VAN AST, VA.; CORNELISSE, S.; MARIN, MF.; ACKERMANN, S.; GARFINKEL, S.; ABERCROMBIE, HC. – Modulatory mechanisms of cortisol effects on emotional learning and memory: novel perspectives. Psychoneuroendocrinology. 38 (2013) 1874-1882.

28. ZOHAR, J.; YAHALOM, H.; KOZLOVSKY, N.; CWIKEL-HAMZANY, S.; MATAR, MA.; KAPLAN, Z.; YEHUDA, R.; COHEN, H. – High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: Interplay between clinical and animal studies. European Neuropsychopharmacology. 21 (2011) 796-809.

29. HEIM, C.; NEMEROFF, CB. – Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder. CNS Spectrums. 14 (2009) 13-24.

30. URSANO, RJ.; ZHANG, L.; LI, H.; JOHNSON, L.; CARLTON, J.; FULLERTON, CS.; BENEDECK, DM. – PTSD and traumatic stress: from gene to community and bench to bedside. Brain Research. 1293 (2009) 2-12.

31. DE KLOET, CS.; VERMETTEN, E.; GEUZE, E.; KAVELAARS, A.; HEIJNEN, CJ.; WESTENBERG, HGM. – Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge testes, a review. Journal of Psychiatric Research. 40 (2006) 550-567.

32. YEHUDA, R. – Post-traumatic stress disorder. The New England Journal of Medicine. 346 (2002) 108-114.

33. OSSWALD, W.; GUIMARÃES, S. – Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas. 5ª Ed. Porto. Porto Editora, 2006. ISBN 978-972-0-06029-7.

34. VAN STEGEREN, AH. – The role of the noradrenergic system in emotional memory. Acta Psychologica. 127 (2008) 532-541.

35. MURROUGH, JW.; HUANG, Y.; HU, J.; WILLIAMS, W.; GALLEZOT, JD.; BAILEY, CR.; KRYSTAL JH.; CARSON, RE.; NEUMEISTER, A. – Reduced Amygdala Serotonin Transporter Binding in Posttraumatic Stress Disorder. Biological Psychology. 70 (2011) 1033-1038.

36. FARACH, FJ.; PRUITT, LD.; JUN, JJ.; JERUD, AB.; ZOELLNER, LA.; ROY-BYRNE, PP. – Pharmacological treatment of anxiety disorders: Current treatments and future directions. Journal of Anxiety Disorders. 26 (2012) 833-843.

37. STECKLER, T.; RISBROUGH, V. – Pharmacological treatment of PTSD – Established and new approaches. Neuropharmacology. 62 (2012) 617-627.

38. TREZZA, V.; CAMPOLONGO, P. – The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). Frontiers in Behavioral Neuroscience. 7 (2013) 1-5.

39. DUNLOP, W.; MANSSON, E.; MARYROSE, G. – Pharmacological innovations for posttraumatic stress disorder and medication-enhanced psychotherapy. Current Pharmaceutical Design. 18 (2012) 5645-5658.

40. DE QUERVAIN, DJF.; MARGRAF, J. – Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: A novel therapeutic approach. European Journal of Pharmacology. 583 (2008) 365-371.

41. NORBERG, MM.; KRYSTAL, JH.; TOLIN, DF. – A Meta-Analysis of D-Cycloserine and the Facilitation of Fear Extinction and Exposure Therapy. Biological Psychology. 63 (2008) 1118-1126.

42. LITZ, BT.; SALTERS-PEDNEAULT, K.; STEENKAMP, MM.; HERMOS, JA.; BRYANT, RA.; OTTO, MW.; HOFMANN, SG. – A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. Journal of Psychiatric Research. 46 (2012) 1184-1190.

43. WOLF, OT. – The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. Acta Psychologica. 127 (2008) 513-531.

44. SCHWABEA, L.; NADERC, K.; PRUESSNERA, JC. – B-adrenergic blockade during reactivation reduces the subjective feeling of remembering associated with emotional episodic memories. Biological Psychology. 92 (2013) 227-232.

45. VAIVA, G.; DUCROCQ, F.; JEZEQUEL, K.; AVERLAND, B.; LESTAVEL, P.; BRUNET, A.; MARMAR, CR. – Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. Biological Psychology. 54 (2003) 947-949.

46. SHAD, MU.; SURIS, AM.; NORTH, CS. – Novel combination strategy to optimize treatment for PTSD. Human Psychopharmacology. 26 (2011) 4-11.

47. NAPPI, CM.; DRUMMON, SP.; HALL, JM. – Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence. Neuropharmacology. 62 (2012) 576-585.

48. GUNDUZ-CINAR, O; HILL, MN.; MCEWEN, BS.; HOLMES, A. – Amygdala FAAH and anandamide mediating protection and recovery from stress. Trends in Pharmacological Sciences. 34 (2013) 637-644.

49. FRASER, GA. – The Use of a Synthetic Cannabinoid in the Management of Treatmente-Resistant Nightmares in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). CNS Neuroscience & Therapeutics. 15 (2009) 84-88.

50. CRAVATT, BF.; LICHTMAN, AH. - Fatty acid amide hydrolase: an emerging therapeutic target in the endocannabinoid system. Current Opinion in Chemichal Biology. 7 (2003) 469-475.

51. BAILEY, CR.; CORDELL, E.; SOBIN, SM.; NEUMEISTER, A. - Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatments. CNS Drugs. 27 (2013) 221-232.

52. ZHANG, W.; DAVIDSON, JR. - Post-traumatic stress disorder: an evaluation of existing pharmacotherapies and new strategies. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 8 (2007) 1861-1870.