



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eduarda Laranjeira Domingues

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Mariana Rocha e do Dr. João Maia e Monografia intitulada “Evidência Clínica do uso do Propranolol no Tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático” sob orientação da Professora Doutora, Sónia Silva Santos referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



**FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA**

Euarda Laranjeira Domingues

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Mariana Rocha e do Dr. João Maia e
Monografia intitulada “Evidência Clínica do uso do Propranolol no Tratamento da
Perturbação de Stress Pós-Traumático” sob orientação da Professora Doutora, Sónia Silva
Santos referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2023

Eu, Eduarda Laranjeira Domingues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018299419, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Evidência Clínica do uso do Propranolol no Tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2023.

Eduarda Laranjeira Domingues

(Eduarda Laranjeira Domingues)

Agradecimentos

Aos meus pais que tornaram tudo possível. Os que acreditaram e sonharam comigo. Os que estão lá desde o primeiro dia. Por serem um exemplo na minha vida e me ensinarem a nunca desistir e seguir os meus sonhos. Sorte grande.

Ao Rui Pedro, companheiro de todas as horas com quem partilhei os momentos mais bonitos e especiais deste percurso. Por me transmitir calma e tornar a vida mais bonita.

À minha madrinha Júlia por tão bem me ter acolhido em Coimbra e transmitir tudo aquilo que esta cidade tem para oferecer.

À minha irmã de praxe Diana pela partilha de tantos momentos, primeira amiga que fiz em Coimbra e aquela que me acompanhou do início ao fim.

Às minhas afilhadas, Carolina e Maria, por me terem escolhido e pela partilha de momentos tão especiais.

Aos amigos de Coimbra - Lúcia, Xano e Guilherme - que ao longo desta jornada se tornaram verdadeiros pilares, pelas palavras de incentivo e por todo o carinho.

À minha cadela Lola pelo amor incondicional e por fazer a maior recepção sempre que chegava a casa de Coimbra.

A todas as meninas do 29C por me fazerem sentir em casa.

À Anocas por 5 anos de viagens e muita cantoria juntas.

Aos amigos que são a família que escolhi - Daniel, Letícia, Matilde e Vanessa - por se deslocarem a Coimbra para celebrar comigo os momentos mais especiais.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por tudo aquilo que aprendi e pelas amizades que me proporcionou.

À Professora Doutora Sónia Silva, orientadora da minha monografia, pela disponibilidade, ajuda e orientação.

À Owlpharma pela dedicação, disponibilidade e transmissão de conhecimentos.

À Farmácia Machado pelo carinho, pelos conhecimentos transmitidos, pelos momentos proporcionados e pela amizade.

A Coimbra que guardarei com eterna saudade no meu coração. Por todas as pessoas que me permitiu conhecer e que enriqueceram o meu percurso. Fica aqui uma parte de mim, mas levo comigo as lembranças dos verdes anos e uma profunda gratidão.

A todos vós, o meu maior obrigado.

“As conquistas dependem de 50% de inspiração, criatividade e sonhos, e 50% de disciplina, trabalho árduo e determinação. São duas pernas que devem caminhar juntas.”

Augusto Cury

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Owlpharma – Consulting, LDA.....	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes	10
3.1.1. Formações	10
3.1.2. Diversidade de tarefas.....	11
3.1.3. Autonomia e Responsabilidade	11
3.2. Pontos Fracos.....	12
3.2.1. Não realizar tarefas noutros departamentos.....	12
3.3. Oportunidades	12
3.3.1. Melhoria das competências pessoais.....	12
3.3.2. Aperfeiçoamento da língua inglesa	12
3.4. Ameaças	12
3.4.1. Plano de estudos	12
4. Conclusão.....	13
Bibliografia	14

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	16
1. Introdução	17
2. Farmácia Machado.....	17
3. Análise SWOT	17
3.1. Pontos Fortes	18
3.1.1. Localização da farmácia	18
3.1.2. Integração na equipa.....	18
3.1.3. Diversidade de tarefas.....	18
3.1.4. Formações externas	19
3.1.5. Inventário da farmácia	19
3.1.6. Organização da farmácia	19
3.2. Pontos Fracos.....	19
3.2.1. Dificuldade na associação entre o nome do medicamento e a prescrição por Denominação Comum Internacional	19
3.2.2. Falta de <i>stock</i>	20
3.3. Oportunidades	20
3.3.1. Localização e horário da farmácia.....	20
3.3.2. Novo Sistema Sifarma	20
3.4. Fraquezas.....	21
3.4.1. Erros de <i>stock</i>	21
3.4.2. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	21
4. Casos Práticos	21
5. Conclusão.....	23
Bibliografia	24

Parte III - Monografia "Evidência Clínica do uso do Propranolol no Tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático"

Abreviaturas	26
Abstract	28
Resumo	29
1. Introdução	30
2. O que é a PSPT?	30
3. Epidemiologia	31
4. Etiologia	33
5. Fatores de risco	33
6. Fisiopatologia	34
6.1. Neuroanatómica	34
6.2. Neuroendócrina	37
6.3. Neuroquímica	40
6.3.1. Catecolaminas (Noradrenalina e Dopamina)	40
6.3.2. Indolaminas (5-Hidroxitriptamina)	41
6.3.3. Aminoácidos (Ácido γ -aminobutírico e Glutamato)	42
6.3.4. Neuropeptídeos	43
6.4. Neuroinflamação	44
7. Tratamento	45
7.1. Tratamento não farmacológico – Psicoterapia	45
7.1.1. Terapia cognitiva-comportamental	46
7.1.2. Dessensibilização e reprocessamento do movimento ocular	46
7.1.3. Terapia cognitiva-comportamental focada no trauma	46
7.1.4. Terapia de processamento cognitivo	47
7.1.5. Terapia cognitiva	47
7.1.6. Exposição prolongada	47
7.2. Tratamento farmacológico	47
7.2.1. Novas abordagens farmacológicas	48
7.2.1.1. Bloqueadores dos recetores adrenérgicos	48
7.2.1.2. Opióides	50
8. Conclusão	50
Anexos	60

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

OWLPHARMA - CONSULTING, LDA.



Sob orientação da Dra. Mariana Rocha

Abreviaturas

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT: *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

I. Introdução

Os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) durante o seu 2º semestre do 5º ano são confrontados com a Unidade Curricular “Estágio”, sendo esta uma etapa crucial para colocar em prática os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, formando futuros farmacêuticos adaptados à realidade do mercado de trabalho.

Atualmente, na FFUC, os alunos possuem três opções de estágio: apenas Farmácia Comunitária, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar ou Farmácia Comunitária e outra área do medicamento, tal como Indústria Farmacêutica. Este leque de opções confere à FFUC um grau de diferenciação em relação às restantes instituições de ensino farmacêutico em Portugal por ser a única que permite aos seus estudantes a realização de um estágio em Indústria Farmacêutica.

Após alguma ponderação decidi enveredar o meu estágio em Farmácia Comunitária e Indústria Farmacêutica. Relativamente ao estágio em Indústria Farmacêutica este iniciou-se dia 9 de janeiro e terminou dia 31 de março de 2023, sob a orientação da Dra. Mariana Rocha, diretora do departamento de Farmacovigilância, na empresa Owlpharma - Consulting, Lda.

O presente relatório de estágio tem como finalidade descrever as diversas atividades realizadas ao longo dos 3 meses. Para tal efeito será apresentada uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. Owlpharma – Consulting, LDA.

A Owlpharma - Consulting, Lda. é uma consultora farmacêutica portuguesa, cuja atividade se foca nas áreas de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares, Assuntos Médicos e Científicos e Garantia de Qualidade.

Ao longo de quase 10 anos de existência a Owlpharma tornou-se uma referência na área da consultoria, tendo já recebido 3 prémios “Gazela”. Este prémio distingue empresas com um crescimento exponencial, sendo que apenas 9 empresas, incluindo a Owlpharma, receberam este prémio por três anos consecutivos.¹

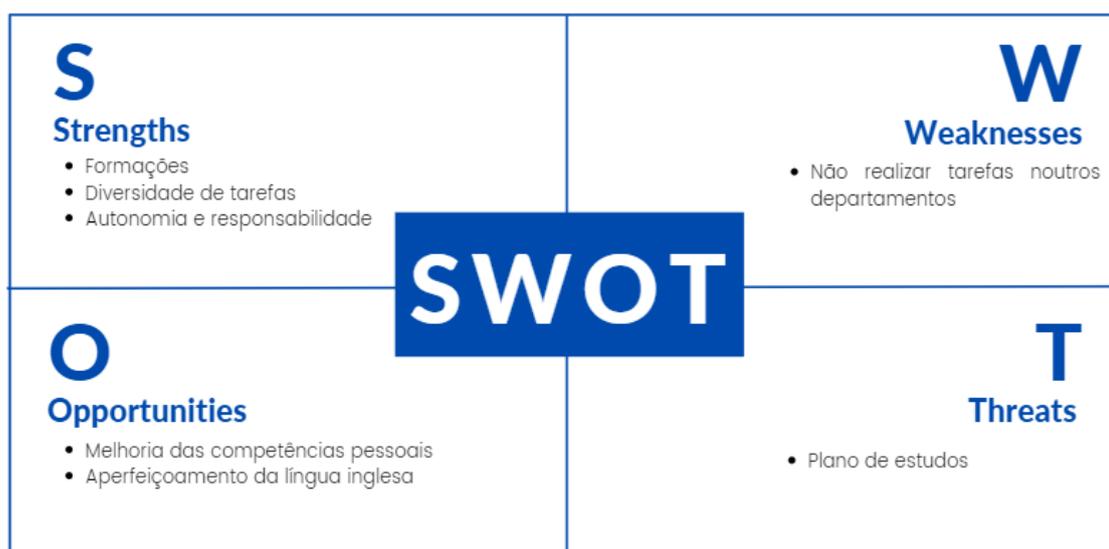
Os seus serviços abrangem todo o ciclo de vida dos produtos farmacêuticos, encontrando-se articulada com agências regulamentares a nível nacional e internacional com o objetivo de providenciar soluções em conformidade e satisfatórias.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de integrar o Departamento de Farmacovigilância.

3. Análise SWOT

De seguida, contemplo uma análise relativa ao período do meu estágio. Para esse efeito, apresento uma análise SWOT (Tabela I), a qual auxilia a identificar Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weakness*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) com o intuito de aprimorar um projeto ou plano.

Tabela I: Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na Owlpharma.



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Formações

De forma a reunirem profissionais qualificados que ofereçam serviços competitivos e com um elevado nível de excelência, a Owlpharma realiza várias formações nas suas diversas áreas de atuação. Tais formações são também disponibilizadas aos estagiários, tornando-se uma mais valia para obter uma melhor perceção das tarefas a realizar.

Ao longo do meu estágio, realizei as seguintes formações:

- Formação de textos;
- Formação de Farmacovigilância;
- Formação sobre Pesquisa na Literatura Nacional e Internacional;

- Formação do uso de uma Plataforma Interna denominada PVSearch.

Com o auxílio destas formações foi possível uma melhor e mais rápida integração na equipa de Farmacovigilância e no trabalho a realizar.

3.1.2. Diversidade de tarefas

Ao longo do meu estágio, em Farmacovigilância, coloquei em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e foram-me atribuídas diversas tarefas, permitindo-me contactar com a realidade do dia a dia.

Das tarefas que me foram atribuídas destaco as seguintes:

- Pesquisa de informação de segurança na literatura nacional e internacional;
- Pesquisa de Sinais de segurança na *European Medicines Agency*;
- Inserção de notificações de Reações Adversas na base de dados *SafetyDrugs*;
- Traduções de textos de Português para Inglês e vice-versa, com recurso ao dicionário MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*;
- Realização de Relatórios para os Clientes da Owlpharma.

3.1.3. Autonomia e Responsabilidade

Desde o início do estágio que me foi depositada total confiança na realização das várias tarefas, tendo por base as orientações facultadas. Todos os membros do departamento mostraram total disponibilidade e sempre me colocaram à vontade para esclarecer qualquer dúvida.

Esta responsabilidade permitiu-me desenvolver o meu espírito crítico, estimular a organização, tomar decisões e procurar soluções para eventuais dificuldades que encontrava, competências que considero serem cruciais no futuro profissional.

Para além da confiança depositada, todas as tarefas que realizei foram verificadas por um membro da equipa permitindo assim detetar as minhas falhas, proporcionando uma melhoria contínua.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Não realizar tarefas noutros departamentos

Conforme mencionado anteriormente a Owlpharma é uma consultora farmacêutica que atua em quatro áreas distintas. Durante o meu estágio apenas tive contacto com as atividades realizadas no departamento de Farmacovigilância. Apesar do período de estágio ser apenas de 3 meses a realização de tarefas em outras áreas teria sido uma mais valia para expandir os meus conhecimentos.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Melhoria das competências pessoais

Ao longo das diversas atividades que fui realizando, a capacidade de organização, colaboração em equipa, espírito crítico e ritmo de trabalho estiveram muito presentes, permitindo-me melhorar estas *soft skills*. No departamento de Farmacovigilância muitas das tarefas realizadas processam-se semanalmente exigindo assim um ritmo de trabalho que satisfaça as necessidades dos clientes. Assim, a colaboração entre colegas, foco, e eficiência são cruciais para obter um trabalho de excelência.

3.3.2. Aperfeiçoamento da língua inglesa

Na Owlpharma uma grande parte dos documentos analisados e redigidos encontram-se em inglês, uma vez que a empresa trabalha com uma série de clientes nacionais e internacionais e esta é a considerada a língua universal.

Com o contacto diário, associado à diversidade de tarefas realizadas, termino este estágio com um conhecimento da língua inglesa mais aperfeiçoado.

3.4. Ameaças

3.4.1. Plano de estudos

Tendo em conta o meu estágio no departamento de Farmacovigilância, o MICE oferece apenas uma Unidade Curricular que aborda esta saída profissional. No entanto, na verdade, a Unidade Curricular apenas se foca na área da Farmacovigilância durante metade do semestre, ficando o restante tempo para Farmacoepidemiologia. Considero assim haver uma abordagem leve desta área profissional. Embora seja muito específica, visto a crescente preocupação ao

longo dos anos com as questões de segurança dos produtos farmacêuticos, é crucial formar estudantes mais capacitados para a realização destas tarefas e mitigar as possíveis inseguranças em “abraçar” uma área pouco explorada ao longo do curso.

4. Conclusão

Finalizado o meu estágio, quero agradecer à FFUC por proporcionar aos seus alunos a oportunidade de realizar um estágio em Indústria Farmacêutica e à Owlpharma e respetiva equipa pela forma como me receberam, integraram e por tudo aquilo que me ensinaram.

Quando cheguei ao departamento de Farmacovigilância a noção daquilo que iria fazer era muito reduzida. Após este percurso de três meses saio da Owlpharma com uma melhor perceção daquilo que é a realidade, espírito de equipa e com a certeza que levo daqui ensinamentos não só para o meu futuro profissional, mas também pessoal.

Esta foi uma etapa muito importante e enriquecedora do meu percurso académico e que certamente deixará saudades.

Bibliografia

- I. OWLPHARMA - Owlpharma - Consulting, Lda. (2023). [Consult. 27 mar. 2023].
Disponível em: <https://www.owlpharma.pt/>.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado



Sob orientação do Dr. João Maia

Abreviaturas

AINE: Anti-inflamatório Não Esteroide

DCI: Denominação Comum Internacional

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FM: Farmácia Machado

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeito a Receita Médica

SWOT: *Stregths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

1. Introdução

Os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) têm incluído no seu plano de estudos a realização de um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, por um período mínimo de 670 horas. Este estágio visa proporcionar ao estudante o contacto com uma das suas possíveis atividades futuras, colocando assim em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso e completando a respetiva formação académica.

O presente relatório de estágio correspondeu ao período de 3 de abril a 28 de julho de 2023, tendo este sido realizado na Farmácia Machado, sob a orientação do Dr. João Maia. Será apresentada uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) para realização de uma apreciação crítica do meu estágio.

2. Farmácia Machado

A Farmácia Machado (FM), foi fundada em 1917 e localiza-se atualmente na Rua Bernardo Albuquerque, n.º 8 C, em Celas, Coimbra.

O horário de funcionamento da FM é de segunda à sexta-feira, das 8h às 21h, sem interrupção para almoço, e ao sábado das 9h às 13h. Aos Domingos e feriados a farmácia encontram-se encerrada. Aquando atribuído, a FM realiza serviço permanente desde das 8h do dia correspondente ao serviço, até às 21h do dia seguinte, exceto se for ao sábado e nesse caso funciona das 9h da manhã desse dia às 8h da manhã de domingo.

A FM possui uma equipa de trabalho bastante profissional e competente, sendo esta constituída por 4 Farmacêuticos e 1 Técnico de Farmácia.

3. Análise SWOT

A análise SWOT que se segue (Tabela I) apresenta a análise do meu percurso na FM, através da identificação dos Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

Tabela I: Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na FM



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização da farmácia

A FM possui uma localização privilegiada uma vez que se encontra perto de várias instituições de saúde, nomeadamente os Hospitais Universitários de Coimbra e do Instituto Português de Oncologia fazendo com que os seus utentes procurem a FM se fidelizem. Para além disso, a FM encontra-se perto de instituições de ensino e comércios locais fazendo assim com que o público alvo seja bastante diversificado. Deste modo, foi-me possível ter contacto com as mais variadas situações e evoluir no sentido de adequar a minha forma de comunicação a essas mesmas situações.

3.1.2. Integração na equipa

Os estagiários da FM foram extremamente bem recebidos e integrados na equipa desde o primeiro dia. Fui sempre colocada à vontade para esclarecer qualquer dúvida e o espírito de equipa, comunicação e confiança transmitidos pela equipa foram essenciais para o sucesso deste estágio.

3.1.3. Diversidade de tarefas

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de contactar com as diversas funções necessárias ao bom funcionamento de uma farmácia. Realizei tarefas de *backoffice* como

receção de encomendas, armazenamento, gestão do *stock* e conferência de prazos de validade, assim como atendimento ao balcão.

3.1.4. Formações externas

As formações externas são essenciais para o aprofundamento de temas como a dermocosmética e aconselhamento diferenciado. Ao longo dos quatro meses de estágio tive a oportunidade de participar em várias formações, sobretudo de produtos cosméticos, o que me permitiu adquirir novos conhecimentos sobre produtos específicos.

3.1.5. Inventário da farmácia

O inventário da FM é bastante diversificado, possuindo várias referências medicamentosas e outros produtos de saúde, de dermocosmética, de suplementação alimentar e de veterinária. Ao longo do meu estágio, juntamente com a restante equipa da farmácia, pude ter contacto com vários produtos assim como adquirir novos conhecimentos acerca do aconselhamento dos mesmos. Isto permitiu-me consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

3.1.6. Organização da farmácia

O espaço da FM encontra-se muito bem aproveitado, existindo 4 locais de atendimento. Nas zonas atrás dos balcões de atendimento encontram-se lineares que contêm produtos sazonais, suplementos alimentares, produtos de higiene oral e produtos veterinários. Nas restantes áreas, a que o utente tem acesso, encontram-se os lineares com produtos cosméticos, produtos para a mãe e para o bebé e ainda um aparelho onde é possível medir altura, peso, índice de massa corporal e a pressão arterial.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Dificuldade na associação entre o nome do medicamento e a prescrição por Denominação Comum Internacional

Atualmente a prescrição médica é feita através da Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, o que significa que o utente tem a possibilidade de escolher um medicamento que esteja integrado no grupo homogéneo prescrito. Ao longo do MICF são

várias as unidades curriculares que permitem adquirir conhecimentos sobre as substâncias ativas e respetivas classes farmacológicas, mas raramente são abordados os nomes comerciais.

Numa fase mais inicial do estágio senti alguma dificuldade em associar a DCI ao nome do medicamento de referência, tornando o atendimento mais complicado e demorado. Com as diversas atividades que realizei ao longo do meu estágio e auxílio prestado pela equipa esta lacuna foi positivamente superada.

3.2.2. Falta de *stock*

A falta de *stock* foi uma das dificuldades que encontrei ao longo do meu estágio. Os principais motivos que levaram a esta problemática foram a rutura do *stock* devido a problemas de fabrico, falhas na distribuição, aumento da procura ou a descontinuação de produtos. Consequentemente, o Governo emitiu medidas para colmatar esta problemática, nomeadamente a limitação da exportação de alguns produtos e a atualização dos preços dos medicamentos. Tudo isto levou a que o processo de atendimento se complicasse, pois, os utentes queriam explicações para o facto de não haver o produto que procuravam e muitas vezes havia alguma relutância na aceitação da explicação. Com efeito, o tempo de atendimento ao utente aumentou.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Localização e horário da farmácia

Como referido anteriormente, a FM encontra-se numa localização privilegiada no que refere à proximidade com unidades de saúde, instituições de ensino e comércios locais. Deste modo, a afluência de utentes à FM é bastante elevada proporcionando ao estagiário uma maior diversidade de situações clínicas e diminuição de “tempos mortos”.

O horário de funcionamento é bastante alargado, tornando-se uma referência para muitos utentes este permitiu-me perceber o tipo de público mais fluente na farmácia em cada horário.

3.3.2. Novo Sistema Sifarma®

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de trabalhar com os dois sistemas de atendimento Sifarma®, tendo assim adquirido conhecimento do modo de funcionamento de ambos.

3.4. Fraquezas

3.4.1. Erros de *stock*

Tal como supramencionado o inventário da FM é bastante diversificado o que permitiu um maior contacto com várias referências medicamentosas. No entanto, existiu um número de erros de *stock* considerável, e que por vezes gerou alguma entropia, principalmente durante o atendimento. Por vezes, o sistema Sifarma® mostrava a existência do produto, mas após procura do mesmo, chegava-se à conclusão que se tratava de um erro de *stock*. De forma a colmatar este problema, sempre que havia um erro de *stock* esse produto era assinalado no Sifarma® e periodicamente procedia-se à contagem física e posterior correção de *stocks*.

3.4.2. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Com o surgimento das parafarmácias, locais onde é permitido a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dermocosmética, fórmulas infantis e produtos de higiene a transação destes produtos nas farmácias diminui. A localização estratégica destes locais, associada a um preço mais reduzido leva a que muitos utentes prefiram adquirir os produtos nestes locais, mesmo que isso signifique abdicar de um aconselhamento especializado.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

A.P., utente do sexo feminino com idade compreendida entre os 20-30 anos, dirige-se à FM queixando-se da ocorrência de micções frequentes e em pequena quantidade associadas a dor. Questionei a utente sobre há quanto tempo surgiram os sintomas, que respondeu ter começado no dia anterior e que tem histórico de infeções urinárias. De seguida, questionei se estava a tomar alguma medicação ao qual respondeu que não. Tendo em conta os sintomas e história de infeções urinárias, aconselhei a toma de Cistisil®, um suplemento alimentar à base de arando vermelho e uva-ursina, compostos conhecidos pelo seu potencial em prevenir e diminuir a sintomatologia associada às infeções urinárias.¹ Foi recomendado a toma de 1 comprimido de 12 em 12 horas, assim como a ingestão abundante de água e cuidados de higiene adequados e na ausência de melhoria dos sintomas recorrer a um médico pois poderia ser necessário o uso de antibióticos.

Caso Prático II

F.S., utente do sexo feminino com idade compreendida entre os 50-60 anos, dirige-se à FM queixando-se de alguma dor no pé na sequência de uma queda há dois dias atrás e refere que no trabalho aconselharam a toma de ibuprofeno. No entanto, como toma Eliquis[®] achou melhor deslocar-se à farmácia para perguntar se poderia tomar os dois medicamentos. Sendo o Eliquis[®] um anticoagulante oral, cujo princípio ativo é o apixabano, e o ibuprofeno um anti-inflamatório não esteroide (AINE) foi recomendado não tomar os dois medicamentos uma vez que os AINEs podem aumentar o efeito do Eliquis[®] conduzindo a uma hemorragia.² Perante esta situação sugeri a toma de paracetamol como alternativa para o alívio da dor e o uso de uma meia elástica para melhorar o conforto do pé durante o dia.

Caso Prático III

M.J., utente do sexo feminino com idade compreendida entre os 20-30 anos, dirige-se à FM com queixa de dor abdominal associada a espasmos e dismenorrea e pede algo que a alivie. Questionei sobre a toma de medicação, se tinha realizado alguma viagem recentemente e se tinha tido algum episódio de febre associado à dor tendo obtido uma resposta negativa para as três questões. Assim, aconselhei o Buscopan Compositum N[®], um medicamento constituído por butilescopolamina e paracetamol. A butilescopolamina exerce uma ação anti-espasmolítica sobre a musculatura lisa e o paracetamol, pelas suas propriedades analgésicas, permite diminuir a dor. Recomendei a toma de 1 a 2 comprimidos, 3 vezes ao dia (num máximo de 6 comprimidos diários), acompanhado da ingestão de água.^{3,4}

Caso Prático IV

P.M., utente do sexo masculino com idade compreendida entre os 20-30 anos, dirige-se à FM devido a uma sensação de dor no lábio, acompanhada de alguma vermelhidão. Questionei o utente se sentia comichão e formigueiro ao qual respondeu que sim. Perante a sintomatologia apresentada percebi que estaria perante uma situação de herpes labial. Uma vez que o utente ainda não apresentava ferida aconselhei o uso de Zovirax[®] por ser um creme indicado para o tratamento de infeções provocadas pelo vírus do *Herpes simplex*.^{5,6} Recomendei a aplicação de 4 em 4 horas durante 5 dias e a lavagem das mãos antes e depois da aplicação do creme para evitar contaminações adicionais.

Caso Prático V

C.N., utente do sexo masculino com idade compreendida entre os 20-30 anos, dirige-se à FM e solicita umas gotas para os olhos pois sente-os muito secos e irritados, referindo que passa muito tempo ao computador devido à sua profissão, com exposição elevada ao ar condicionado. Questionei sobre o uso de lentes de contato, ao qual respondeu que utilizava. Após avaliar a situação considerei que o utente apresentava um quadro de olho seco devido aos sintomas apresentados, estilo de vida e fatores ambientais. Recomendei o uso de Thealoz Duo[®], uma solução oftálmica indicada para o olho seco moderado a grave e que pode ser aplicado tanto nos olhos como nas lentes de contato. Recomendei a aplicação de 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes por dia.⁷

5. Conclusão

Os quatro meses em que tive o privilégio de estagiar na FM foram uma etapa crucial na conclusão do MICF. Durante o meu estágio fui exposta a várias situações desafiadoras que me permitiram desenvolver as minhas capacidades de resolução de problemas e tomada de decisões e o contato mais próximo com os utentes permitiu-me desenvolver habilidades de comunicação.

Com o fim deste estágio fica clara a importância do papel farmacêutico na sociedade. Além do fornecimento de orientações sobre o uso correto de medicamentos, o farmacêutico atua como agente promotor de literacia em saúde informando sobre métodos de prevenção de saúde e adoção de estilos de vida saudáveis.

Adicionalmente, o estágio permitiu-me adquirir uma visão mais profunda do funcionamento da farmácia como um negócio. Pude observar como a gestão adequada do *stock*, o cumprimento das normas regulatórias e o atendimento de qualidade são pontos chave para o sucesso de qualquer farmácia.

Estou grata pela oportunidade proporcionada e ciente de que este estágio será fundamental para a construção de um futuro sólido. Por fim, agradeço à equipa da FM pela maneira como me acolheram e contribuíram para a minha formação e às minhas colegas de estágio pelo companheirismo.

Bibliografia

1. SILFARMAPLUS – **CISTISIL**. - [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: <https://silfarma.pt/produto/cistisil/>.
2. INFARMED, I.P. - **Eliquis® Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf.
3. BUSCOPAN - **Buscopan Compositum N®** [Consult. 23 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.buscopan.pt/buscopan-compositum>.
4. INFARMED, I.P. – **Buscopan Compositum N® Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 23 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
5. ZOVIRAX® - **Produtos para o Herpes Labial**. [Consult. 23 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.zovirax.pt/cold-sore-products.html>.
6. INFARMED, I.P. – **Zovirax® Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 23 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
7. THÉA, L. - **Thealoz Duo®**. - [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: <https://thea.pt/node/183>.

Parte III

Monografia

**“Evidência clínica do uso do Propranolol no Tratamento da
Perturbação de Stress Pós-Traumático”**

Sob orientação da Professora Doutora Sónia Silva

Abreviaturas

5-HT: 5-hidroxitriptamina

ACTH: adreno-corticotropina

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

CCA: Córtex cingulado anterior

CDA: Curta duração de ação

COF: Córtex orbito-frontal

CPF: Córtex Pré-frontal

CRH: Hormona libertadora de corticotrofina

DA: Dopamina

DRMO: Dessensibilização e reprocessamento do movimento ocular

DSM: Diagnostic Statistical Manual

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drug Administration

FKBP5: Encoding FK506-binding protein 5

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GLU: Glutamato

HHA: Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

HPT: Hipotálamo-Pituitária-Tiróide

ICD: International Classification of Diseases

INE: Instituto Nacional de Estatística

IRSNs: Inibidores seletivos da recaptção da serotonina-noradrenalina

ISRSs: Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

LC: Locus ceruleus

LDA: Longa duração de ação

mGLUR5: Recetor metabotrópico de glutamato tipo 5

NA: Noradrenalina

NMDA: N-metil-D-aspartato

NPY: Neuropeptídeo Y

NR3CI: nuclear receptor subfamily 3 group C

OMS: Organização Mundial de Saúde

PSPT: Perturbação de Stress Pós-Traumático

PSTD: Perturbação de Stress Pós-Traumático

RG: Recetor glucocorticóide

SNC: Sistema nervoso central

SNS: Sistema nervoso simpático

T3: Tri-iodotironina

T4: Tiroxina

TC: Terapia cognitiva

TCC: Terapia cognitiva-comportamental

TCCFT: Terapia cognitiva-comportamental focada no trauma

TEP: Tomografia por emissão de positrons

TPC: Terapia de processamento cognitivo

TSD: Teste de supressão da dexametasona

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a complex psychological disorder that arises in response to exposure to traumatic event(s) and has significant implications at the familial, social and occupational levels. This condition manifests through various symptoms, such as re-experiencing, avoidance and hyperarousal.

Current scientific evidence reveals neuroanatomical, neuroendocrine, neurochemical and neuroinflammatory alterations in individuals with PTSD.

The guidelines from the World Health Organization and various associations of psychiatric professionals or war veterans mention recommendations with better treatment outcome for PTSD. However, it is observed that these options do not benefit all individuals with the disorder, making the development of new pharmacological approaches necessary.

The present monograph addresses the alterations that have been described in PTSD, current therapeutic options and the use of propranolol as a novel pharmacological strategy that has been gaining prominence in PTSD treatment.

Keywords: Post traumatic stress disorder; Diagnostic Statistical Manual; Psychotherapy; Pharmacological Treatment; Propranolol.

Resumo

A Perturbação de Stress Pós-traumático (PSPT) é uma complexa perturbação psicológica que surge em resposta à exposição a evento(s) traumático(s) e com grandes repercussões a nível familiar, social e ocupacional. Esta condição manifesta-se através de sintomas variados, como re-experimentação, evitamento e hiperativação.

A evidência científica atual revela existirem várias alterações de carácter neuroanatômico, neuroendócrino, neuroquímico e neuroinflamatório em indivíduos com a PSPT.

As *guidelines* da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de diversas associações de profissionais da psiquiatria ou de veteranos de guerra mencionam as recomendações com melhores resultados para o tratamento da PSPT. Contudo, verifica-se que essas opções não têm benefícios em todos os indivíduos com a perturbação tornando necessário o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas.

A presente monografia aborda as alterações que têm sido descritas na PSPT, as atuais opções terapêuticas e o uso do propranolol como uma nova estratégia farmacológica que tem vindo a ganhar relevo no tratamento da PSPT.

Palavras-chave: Perturbação de stress pós-traumático; Diagnostic Statistical Manual; Psicoterapia; Tratamento Farmacológico; Propranolol.

1. Introdução

A Perturbação de Stress Pós-traumático (PSPT) é uma perturbação psicológica complexa e debilitante que pode afetar indivíduos que foram expostos a eventos traumáticos, tais como guerra, abuso físico ou emocional, acidentes e desastres naturais. A PSPT manifesta-se através de uma ampla gama de sintomas que interferem significativamente na vida quotidiana do indivíduo, incluindo, intrusões, evitamento, hiperatividade e alterações cognitivas e do humor. Compreender a PSPT é de extrema relevância, uma vez que esta perturbação pode afetar qualquer pessoa, independentemente da idade, género e histórico social.

São vários os sistemas neurobiológicos implicados na perturbação, e as intervenções farmacológicas baseiam-se na manipulação desses mesmos sistemas. Contudo, alguns indivíduos não apresentam uma resposta favorável às terapias atualmente aprovadas, o que evidência a necessidade de desenvolver novas abordagens terapêuticas.

Consciente desta problemática a presente Revisão Sistemática tem como objetivo aprofundar o entendimento acerca da PSPT, abordando a sua epidemiologia, etiologia, fatores de risco, características clínicas e, especialmente, o tratamento atualmente aprovado e possíveis novas abordagens terapêuticas.

2. O que é a PSPT?

A PSPT resulta de uma interação entre um indivíduo, um fator traumatogénico e o contexto social.¹ É considerada uma grave perturbação psiquiátrica que ocorre após a exposição a pelo menos um evento traumático. Este evento externo é parte dos critérios de diagnóstico.²

O termo foi mencionado pela primeira vez em 1980 nos Estados Unidos da América (EUA), no *Diagnostic Statistical Manual (DSM-III)*, tendo sido modificado em versões revistas posteriormente (DSM-III-R e DSM-IV), e surgiu no *International Classification of Diseases (ICD)* da OMS, apenas em 1992. Em qualquer uma destas classificações, a definição da perturbação encontra-se integrada no capítulo geral das Perturbações da Ansiedade.² O surgimento do termo foi impulsionado ao verificar-se que inúmeros ex-combatentes da Guerra do Vietname, expostos a situações de combate, apresentavam um conjunto particular de sintomas em resposta aos fatores traumáticos do *stress*. Iniciaram-se diversos estudos, um pouco por todo o mundo, verificando-se que a exposição a diversas outras situações

traumáticas, promovidas por outros seres humanos ou por acontecimentos catastróficos naturais ou acidentais tinham o potencial para desencadear a mesma sintomatologia.

Atualmente, o conceito da PSPT, segundo os critérios do DSM-V, encontra-se incluído no capítulo de trauma e perturbações relacionadas com agentes stressores.³ Os critérios DSM-V incluem 20 sintomas. O indivíduo deve ter sido exposto a um evento traumático e, adicionalmente, experimentado sintomas de re-experimentação, evitamento, alterações negativas na cognição e humor e hiperexcitação, que persistam por, pelo menos, um mês e causem sofrimento significativo ou prejuízos nas áreas sociais, ocupacionais ou em outras áreas importantes da vida. Os sintomas podem persistir durante semanas, meses ou anos após a exposição ao trauma.³

Os 20 sintomas do critério DSM-V encontram-se divididos em quatro categorias de sintomas:

- Presença de sintomas de intrusão.
- Persistência de comportamentos de evitamento de estímulos.
- Alterações negativas na cognição e humor.
- Alterações marcantes no estado de vigília e reatividade.

Na Tabela I (Anexo I) encontram-se os sintomas pertencentes a cada categoria.

Através do Inquérito Mundial de Saúde Mental foi realizada uma comparação entre os critérios de diagnóstico DSM-IV, DSM-V, ICD-10 e o ICD-11, revelando que apenas um terço dos doentes cumpriu os critérios de PSPT em todos os quatro critérios de diagnóstico. Para além de apresentarem critérios diferentes a própria definição de evento traumático altera-se consoante o critério de diagnóstico selecionado. Assim, é de esperar que resultados referentes a dados epidemiológicos, biológicos e até mesmo da própria terapêutica sejam diferentes consoante o critério de diagnóstico selecionado para análise.⁴

Este é um aspeto que deve ser tido em conta quando é feita uma comparação entre estudos, uma vez que critérios diferentes levam a resultados diferentes (por exemplo são detetados mais casos utilizando os critérios DSM-IV quando comparado com os critérios DSM-V).⁵ As diferenças entre os vários critérios encontram-se na Tabela II (Anexo 2).^{3; 6; 7; 8}

3. Epidemiologia

Os dados relativos à prevalência da PSPT, tal como em outras perturbações, são muito variados e dependem diretamente da população estudada e dos instrumentos utilizados para tal avaliação. Em 2003 surgiu, em Portugal, o primeiro estudo epidemiológico na área da PSPT,

realizado por Albuquerque *et al.*, cujo objetivo principal consistiu em determinar a taxa estimada de ocorrência para a totalidade da vida na população com idade superior a 18 anos, segundo os critérios DSM-IV, a qual variou entre 7,87% e 8,74%. Foi possível verificar também que a prevalência no sexo feminino (67%) foi superior ao sexo masculino, tendo sido a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Através do mesmo estudo e, como um dos objetivos secundários, foi possível quantificar e caracterizar as situações identificadas como causas da PSPT. Para tal, realizou-se a análise das frequências relativas tendo-se verificado que as situações responsáveis pela maioria dos casos de PSPT foram: violação (23,1%), abuso sexual antes dos 18 anos (27,1%), morte violenta de um familiar ou amigo (12,3%) e combate/guerra (10,9%).²

Em Portugal, existem poucos dados disponíveis do contexto epidemiológico atual. Com base no estudo de Albuquerque *et al.*, o qual utilizou dados do Censo Demográfico de 2001, é possível fazer uma previsão da taxa estimada de ocorrência para a população atual. Segundo o Censo Demográfico de 2001, realizado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), a população portuguesa com idade superior a 18 anos era composta por cerca de 6.957.000 pessoas, sendo 3.348.000 homens e 3.609.000 mulheres. Em 2021, ano do último Censo Demográfico realizado em Portugal, o INE verificou que a população portuguesa com idade superior a 18 anos era composta por cerca de 8.107.000 pessoas, sendo 3.939.000 homens e 4.168.000 mulheres.^{9; 10} Sendo a diferença populacional entre 2001 e 2021 estatisticamente significativa é expectável que a taxa de ocorrência para a população portuguesa tenha aumentado.

Nos Estados Unidos da América, o estudo *Wave 3 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, realizado com mais de 36.000 adultos, entre 2012 e 2013, verificou uma prevalência da PSPT de 6,1%, tendo por base os critérios DSM-V. Tal como em Portugal, a prevalência no sexo feminino foi superior à prevalência no sexo masculino (8% e 4,1%, respetivamente). No que diz respeito à prevalência nos últimos 12 meses foi obtido um valor de 4,7%, continuando-se a verificar uma maior prevalência nas mulheres (6,1%) quando comparado com os homens (3,2%).¹¹

É importante realçar que os valores da prevalência da PSPT podem aumentar significativamente em grupos expostos a eventos traumáticos, como os veteranos de combate, refugiados e vítimas de agressão.¹² O *Vietnam Veterans Readjustment Study* realizado nos EUA entre 1986 e 1987 segundo os critérios DSM-III-R, verificou uma prevalência da PSPT ao longo da vida de 30,9%. Quase 40 anos depois, o *National Vietnam Veterans Longitudinal Study*,

realizado segundo os critérios DSM-V, verificou uma prevalência ao longo da vida de PSPT de 17,0% para homens e 15,2% para mulheres.¹³

Entre 2019-2021 o mundo foi fortemente influenciado pela Pandemia do Covid-19. A evidência atual revela existir uma relação causal entre a infecção por Covid-19, e o desenvolvimento de distúrbios mentais, tais como a PSPT.^{14; 15} Vários estudos reportados na literatura mostram uma prevalência da PSPT segundo o critério DSM-V, após hospitalização, entre 9,5% a 30,2%.^{16; 17; 18}

Com a atual guerra na Ucrânia, é expectável que os números de PSPT subam no país. Contudo, uma vez que esta guerra está fortemente a influenciar a vida socioeconómica de todo o mundo, colocando em causa a segurança e confiança das pessoas, é expectável que haja um aumento do número de casos de PSPT globalmente.

4. Etiologia

A exposição a qualquer tipo de trauma é considerada um fator etiológico de várias perturbações psiquiátricas, especialmente da PSPT.¹⁹

De acordo com o *Sidran Institute*, uma organização sem fins lucrativos dos EUA dedicada a ajudar pessoas com transtornos relacionados com o trauma, qualquer pessoa que tenha vivido ou testemunhado um ato violento ou que tenha sido exposta continuamente a situações de risco de vida, está em risco de desenvolver a PSPT. No entanto, nem todas as pessoas que experienciam um evento traumático irão desenvolver a PSPT. Segundo esta fonte, o risco estimado para aqueles que sofreram de eventos traumáticos é 49% para violação, 31,9% para espancamento grave ou agressão física, 23,7% para outras agressões sexuais, 16,8% para acidentes ou lesões graves (p.ex. acidente de viação), 15,4% para tiroteio ou esfaqueamento, 14,3% para morte súbita e inesperada de um membro da família, 10,4% para doença com risco de vida da criança, 7,3% para testemunha de morte ou ferimentos e 3,8% para desastre natural.²⁰ A Tabela III (Anexo 3) representa o risco de desenvolver PSPT tendo em conta o evento traumático, segundo o *Sidran Institute* dos EUA.

5. Fatores de risco

Qualquer pessoa, em qualquer idade pode desenvolver a PSPT. Contudo, existem vários fatores que podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento da PSPT, sendo que

a maioria não são do controlo do próprio indivíduo. O risco de desenvolver a PSPT após o trauma é considerado multifatorial, envolvendo aspetos genéticos e epigenéticos.²¹

A literatura atual refere como fatores de risco para desenvolvimento da PSPT ser do sexo feminino, idade mais jovem no momento do trauma, menor grau de escolaridade, menores condições socioeconómicas, ser divorciado, separado ou viúvo, história de transtorno mental e reduzido apoio emocional.^{1; 22}

São ainda referenciados como fatores de risco a existência de experiências traumáticas anteriores, história de abuso (físico, emocional e/ou sexual), história familiar de PSPT e depressão, história de abuso de substâncias (drogas e álcool), capacidade reduzida de lidar com problemas, falta de apoio social e a exposição contínua a fatores de *stress*.^{23; 24}

A genética parece ter um papel preponderante como fator de risco uma vez que cerca de 30% a 40% do risco de desenvolvimento da PSPT é hereditário.^{12; 25}

6. Fisiopatologia

6.1. Neuroanatómica

A fisiopatologia da PSPT não tem, na atualidade, um modelo fisiopatológico universalmente aceite, devendo-se este facto à grande complexidade da perturbação.²⁶ Apesar disso, algumas estruturas neuroanatómicas são frequentemente associadas à perturbação. Essas estruturas incluem a amígdala, o hipocampo e determinadas áreas do córtex, tais como, córtex cingulado anterior (CCA) e o córtex pré-frontal (CPF).^{25; 27; 28; 29; 30; 31}

A amígdala tem um papel fundamental nas reações ao *stress*, uma vez que é responsável pela avaliação emocional de estímulos, modulação das reações de medo, ansiedade e memória emocional.³²

Quando um indivíduo é exposto a uma situação de perigo ou fator stressante ocorre a ativação da amígdala dando início a uma resposta de alerta no organismo. Esta resposta de alerta inclui a ativação do sistema nervoso autónomo, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) levando ao aumento da libertação de hormonas de *stress* (nomeadamente o cortisol e adrenalina) e a preparação do organismo para uma eventual situação de luta ou fuga.

Adicionalmente, a amígdala tem também um papel relevante na formação e consolidação da memória do medo, estando dependente de vários mediadores moleculares de plasticidade, abrangendo mecanismos glutamatérgicos dependentes de recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA), mecanismos dependentes do BNDF (*Brain-derived neurotrophic*

factor), mecanismos dependentes do cálcio e alterações na expressão gênica dependentes do CREB (*Camp response element-binding protein*).¹²

No contexto da PSPT, há evidência de que a amígdala se encontra hiperativa. Esta hiperatividade resulta numa resposta exacerbada de medo e ansiedade mesmo diante de estímulos não ameaçadores.^{31; 33}

Assim, esta disfunção da amígdala contribuiu para alguns dos sintomas da PSPT, nomeadamente, *flashbacks* de eventos traumáticos, hipervigilância e reações de medo desproporcionais.³¹

O hipocampo é uma estrutura neuroanatômica essencial para os processos de aprendizagem e memória, principalmente a memória explícita que diz respeito à capacidade do indivíduo, conscientemente, recordar e relatar informações armazenadas, conferindo-lhe um papel fundamental na extinção ou inibição de memórias de medo.²⁸

A exposição prolongada a fatores stressantes provoca alterações na plasticidade sináptica, na neurogênese e na sobrevivência celular do hipocampo. Estudos realizados com animais revelam que a exposição ao *stress* conduz a uma exposição excessiva a glucocorticoides, resultando em efeitos deletérios para o hipocampo, traduzidos pela regressão das espinhas dendríticas e inibição da neurogênese, como consequência da hipercortisolémia e comprometimento da transcrição do BDNF.^{25; 32}

Estudos realizados ao longo dos anos demonstram que indivíduos com PSPT possuem um volume do hipocampo inferior a indivíduos saudáveis. Esta atrofia cerebral pode ser responsável por *flashbacks* de eventos traumáticos e respostas de *stress* exacerbadas, assim como pela incapacidade de discriminar entre contextos de ambientes seguros e inseguros.^{12; 25; 32} Uma vez que o hipocampo desempenha um papel crucial na formação e recuperação da memória, a sua disfunção conduz a dificuldades na memória explícita explicando assim também a dificuldade ou incapacidade em recordar eventos traumáticos experienciados por indivíduos com PSPT.

Para além da exposição prolongada a fatores stressantes, a diminuição do volume do hipocampo, pode ser explicada, em certa medida, pela perda de astrócitos, tendo já sido esta teoria observada num modelo animal de PSPT. Os astrócitos são células responsáveis por sintetizar e libertar vários fatores neurotróficos essenciais para a homeostase neuronal, tais como o BDNF, o fator neurotrófico derivado da glia, o fator de crescimento do fibroblasto tipo 2 e o fator de crescimento do nervo. Todos estes fatores neurotróficos são essenciais para o crescimento e plasticidade neuronal, sendo que a sua diminuição pode aumentar a vulnerabilidade celular ao *stress* e até contribuir para a morte celular.¹⁹

Apesar da maioria dos estudos reportarem que a exposição a fatores stressantes leva à redução do volume do hipocampo existem também alguns estudos que sugerem que um hipocampo pequeno é um fator de risco para a PSPT. Um desses estudos foi realizado com gêmeos monozigóticos tendo-se verificado um volume menor do hipocampo não só nos veteranos de combate com PSPT, mas também nos seus gêmeos que não tinham sido expostos a situações de combate, em comparação com veteranos de combate que não desenvolveram PSPT.³⁴

Assim, se a exposição a fatores stressantes leva à atrofia do hipocampo em indivíduos que desenvolvem PSPT ou se hipocampos pequenos são um fator de risco para a PSPT mantém-se controverso.^{28; 35}

As diferentes regiões corticais, nomeadamente o CCA e o CPF, são necessárias para um adequado processamento de informações traumáticas e regulação emocional.

O CCA, nomeadamente o CCA dorsal está implicado no aumento da resposta ao medo e a ameaças, sendo diversas vezes co-ativado com a amígdala durante a resposta a ameaças.^{12; 28} Conforme mencionado anteriormente, indivíduos com PSPT podem apresentar hiperatividade da amígdala, sendo que esta está associada às respostas e processamento do medo. Assim, a co-ativação do CCA dorsal com a amígdala pode resultar em sintomas de hipervigilância, reatividade emocional exacerbada e dificuldade em regular respostas de medo.

Contudo, apesar de vários estudos revelarem uma hiperatividade do CCA em indivíduos com PSPT existem também estudos de imagem por ressonância magnética que apontam para uma diminuição do seu tamanho. Por este motivo existe ainda alguma controvérsia no que diz respeito ao papel do CCA na fisiopatologia da PSPT.³⁶

O CPF regula várias funções cognitivas, tais como a capacidade de tomar decisões, julgamento, planeamento, pensamento moral e o senso de identidade.³²

O CPF, nomeadamente o CPF medial, exerce um controlo inibitório sobre as respostas ao *stress* e a reatividade emocional através das suas conexões com a amígdala e medeia a extinção do medo condicionado.^{25; 32}

Estudos realizados em animais e humanos evidenciam um papel crucial do CPF medial na inibição do medo.¹² Para tal, o CPF medial trabalha em conjunto com o hipocampo de forma a inibir as memórias e comportamentos relacionados à ameaça.¹² Também foi possível verificar que os indivíduos com PSPT apresentam uma redução na integridade da substância branca do fascículo uncinado, que conecta as regiões do CPF medial à amígdala.³²

Esta perturbação funcional do CPF pode explicar os défices de memória executiva observados na PSPT.³²

O córtex orbito-frontal (COF) desempenha um papel importante no processo de condicionamento do medo e na sua extinção.³² O processo de condicionamento do medo refere-se a uma forma de aprendizagem associativa, na qual um estímulo condicionado (p.ex. um som) é repetidamente emparelhado com um estímulo não condicionado (p.ex. choque elétrico) que induz uma resposta inata de evitamento. Esta repetição conduz a uma resposta de medo desencadeada pelo estímulo condicionado, mesmo que o estímulo não condicionado esteja ausente. O processo de extinção do medo ocorre quando a resposta condicionada de medo previamente adquirida diminui ou desaparece gradualmente ao longo do tempo que o estímulo condicionado é repetidamente apresentado sem a ocorrência do estímulo não condicionado.³² Contrariamente, o emparelhamento sistemático dos dois estímulos impede a extinção do medo. Uma vez que o COF é crucial no processo de extinção do medo pensa-se que uma perturbação a este nível poderá contribuir para o aparecimento de sintomas de hipervigilância.³²

Conclui-se, que indivíduos com PSPT apresentam alterações em várias regiões neuroanatômicas envolvidas no processamento da memória, medo, emoções e percepção sensorial.

6.2. Neuroendócrina

Aquando de um evento emocional traumático ocorre ativação do eixo HHA, promovendo o aumento da libertação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) pelas células paraventriculares do hipotálamo. Este peptídeo por sua vez estimula a produção e libertação de adreno-corticotropina (ACTH). A ACTH estimula a libertação de glucocorticoides do córtex suprarrenal, nomeadamente o cortisol. O cortisol atua em resposta ao *stress* conduzindo à inibição da insulina, disponibilidade de glicose, regulando as funções do sistema imunitário e equilíbrio eletrolítico. Além disso, o cortisol exerce um efeito de controlo por *feedback* negativo sobre o eixo HHA, com conseqüente diminuição de CRH e ACTH, sendo por isso a sua atividade limitada no tempo em condições fisiológicas. Quando a situação se torna crónica a contínua produção de cortisol conduzirá a efeitos deletérios, tais como, resistência à insulina, depósito de gordura visceral, osteopenia, inibição do sistema imunitário e alterações a nível do hipocampo.^{25; 32; 37; 38; 39}

Em indivíduos considerados saudáveis os períodos de *stress* são acompanhados pelo aumento da CRH e ACTH. Já em indivíduos com PSPT a secreção da CRH encontra-se elevada, mas a libertação do cortisol, pelo córtex adrenal, está diminuída. Por este motivo,

estes indivíduos apresentam uma sensibilidade aumentada ao sistema de *feedback* negativo do eixo HHA, resultando numa hipoatividade do mesmo.^{4; 38; 39; 40}

Apesar de esta ser uma observação comum em indivíduos com PSPT a realidade é que há também evidência que o eixo HHA pode estar hiperativado em alguns indivíduos com PSPT. Pensa-se que a resposta para estas inconsistências pode resultar da gravidade e do tipo de trauma experienciado, da personalidade do indivíduo e de fatores genéticos.^{25; 38}

Variações genéticas dos genes *nr3c1* (*nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*) e *fkbp5* (*encoding FK506-binding protein 5*) estão atualmente implicadas em diferenças funcionais da sinalização dos glucocorticóides em indivíduos com PSPT. O cortisol liga-se no citoplasma ao recetor glucocorticóide (RG), sendo este codificado pela subfamília do *nr3c1*. Este complexo encontra-se vinculado por *chaperons*, nomeadamente a proteína de ligação FKBP5. Após esta ligação no citoplasma o complexo migra para o núcleo, ligando-se aos elementos de resposta de glucocorticóides, culminando na transcrição de genes.⁴ Quando estas diferenças genéticas resultam numa maior sensibilidade e expressão dos RG o mecanismo de *feedback* negativo do eixo HHA fica aumentado.

O teste de supressão da dexametasona (TSD) avalia a sensibilidade do eixo HHA ao *feedback* negativo, o qual, tal como já referido, pode estar aumentado em indivíduos com PSPT. A dexametasona é um glucocorticoide sintético com uma elevada potência e longa duração de ação que contribui para o mecanismo de *feedback* negativo explicando assim os níveis reduzidos de cortisol. Para além disso, a dexametasona aumenta a sensibilidade dos recetores de glucocorticóides a nível das estruturas límbicas.^{37; 38}

A maior parte dos estudos realizados revela uma maior supressão da libertação do cortisol no TSD em indivíduos com PSPT em comparação com indivíduos saudáveis expostos ao trauma.³⁹

A Figura I representa, esquematicamente, as diferenças entre um indivíduo com PSPT e um indivíduo normal.

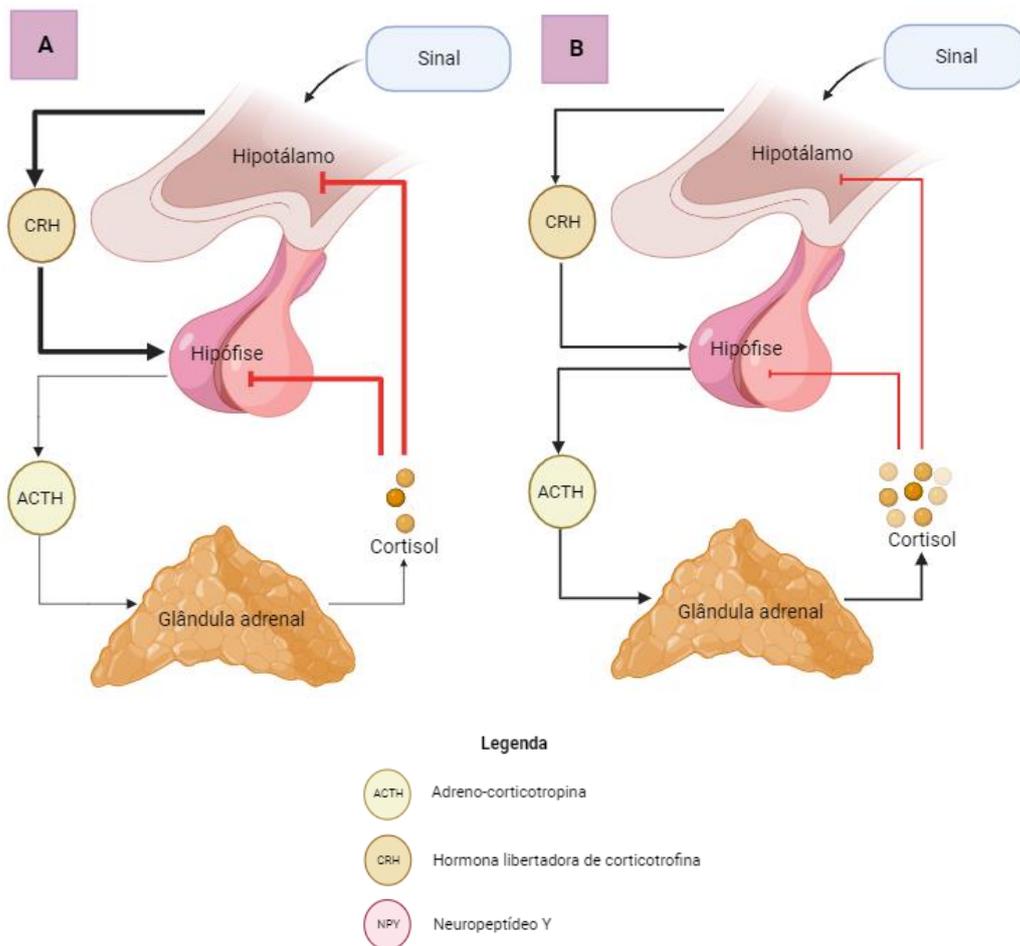


Figura I - Alterações do eixo HHA em indivíduos com PSPT (A), comparada com o funcionamento do eixo HHA de um indivíduo normal (B). Na PSPT existe uma hipocortisolemia, apesar dos níveis de CRH serem elevados. (Adaptado de 4)

O eixo hipotálamo-pituitária-tiróide (HPT) é responsável pela regulação da atividade das funções executadas pela hormona tiroidea e há evidência de que este possa estar implicado na fisiopatologia da PSPT. Tal resulta do conhecimento de que situações traumáticas podem fomentar anomalias a nível da tiróide. Contudo, a evidência que suporta o papel do eixo HPT na PSPT é reduzida e baseia-se sobretudo em estudos com veteranos do Vietname a quem foi diagnosticada a PSPT. Nestes indivíduos verificou-se níveis elevados da hormona triiodotironina (T3) e da hormona tiroxina (T4). Verificou-se ainda um nível desproporcionalmente elevado de T3 relativamente a T4, traduzindo-se num aumento do processo de desiodinização periférica.²⁵

Estes dados foram, na sua grande maioria, replicados num estudo com Veteranos da Segunda Guerra Mundial com diagnóstico de PSPT de longa data. Verificou-se nestes indivíduos um nível de T3 elevado, e níveis de T4 normais. Em conjunto, estes estudos preconizam que com o passar do tempo os níveis de T4 podem diminuir e os autores sugerem que o nível elevado de T3 pode estar associado à ansiedade subjetiva nos indivíduos com PSPT.²⁵

6.3. Neuroquímica

Na PSPT, a nível neuroquímico está implicada sobretudo a regulação anormal das catecolaminas, 5-hidroxitriptamina, aminoácidos, neuropeptídeos e peptídeos opióides sendo que todos se encontram associados a circuitos cerebrais relacionados com as respostas ao *stress*.

6.3.1. Catecolaminas (Noradrenalina e Dopamina)

A noradrenalina (NA) e a dopamina (DA) são ambas catecolaminas derivadas do aminoácido tirosina.

A NA é um dos principais mediadores de resposta ao *stress*, atuando através de mecanismos centrais e periféricos. Durante uma situação traumática ocorre um aumento da libertação da NA de forma a preparar o organismo para uma situação de fuga ou luta. Ocorre também o aumento da frequência cardíaca, da pressão sanguínea arterial e da consolidação da memória.⁴¹

A nível do SNC (sistema nervoso central) a comunicação noradrenérgica inicia-se, na maioria das vezes, nas células neuronais do *locus ceruleus* (LC), núcleo sintetizador de NA que se projeta para várias regiões cerebrais envolvidas nos processos de *stress*, tais como, o CPF, o hipotálamo, o hipocampo e a amígdala, resultando em efeitos centrais de hipervigilância e ansiedade.^{25; 42}

A NA também desempenha um papel importante a nível do eixo HHA estimulando a libertação da hormona CRH.

A NA é o agonista total endógeno dos recetores adrenérgicos, sendo que estes se encontram amplamente distribuídos pelo organismo e desempenham um papel fundamental na regulação de várias funções, nomeadamente na resposta ao *stress*. Existem dois tipos principais de recetores: α ($\alpha 1$, $\alpha 2$) e β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$). A ativação dos recetores $\alpha 1$, $\beta 1$ e $\beta 2$ conduz a uma libertação de NA enquanto que a sua inibição ocorre por ativação do auto-recetor pré-sináptico $\alpha 2$.

Em indivíduos com PSPT, os níveis plasmáticos de NA encontram-se elevados e há uma diminuição da reatividade dos recetores $\alpha 2$ resultando numa hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS), potenciando a consolidação de memórias de eventos traumáticos, *flashbacks* e sentimentos de medo.^{35; 38}

A prazosina, um antagonista do recetor $\alpha 1$ adrenérgico, tem sido utilizada para avaliar os efeitos da atividade noradrenérgica. Como antagonista impede a ligação da NA aos seus

recetores conduzindo a uma diminuição da atividade noradrenérgica. Assim, seria esperado que a sua administração levasse a uma melhoria dos sintomas de PSPT.³⁵ No entanto, e apesar de existirem evidências nesse sentido, há também estudos que demonstram a ausência do efeito benéfico. De facto, num estudo de avaliação do efeito da prazosina em 32 veteranos de guerra verificou-se não haver uma diferença significativa na redução dos sintomas de PSPT entre o grupo a que foi administrado a prazosina e o grupo controlo.⁴³ Isto sugere que a prazosina pode não ser eficaz para todos os indivíduos com PSPT e, que a resposta ao tratamento pode variar de pessoa para pessoa.

Relativamente à DA o seu papel na PSPT não está completamente compreendido. A DA é um neurotransmissor envolvido nos processos de controlo da locomoção, cognição, sistema neuroendócrino e em situações de *stress*, através da ativação de duas classes de recetores: D1-like (D1R e D5R) e D2-like (D2R, D3R e D4R), sendo que estes recetores se encontram acoplados à proteína Gs e Gi, respetivamente.^{42; 44}

Estudos realizados com indivíduos com PSPT demonstraram níveis aumentados de DA na urina e há evidência de que a DA libertada na via tuberoinfundibular pode modular as respostas do eixo HHA. Para além dos níveis aumentados foram também encontradas várias variações genéticas no sistema dopaminérgico.^{25; 44}

6.3.2. Indolaminas (5-Hidroxitriptamina)

A 5-hidroxitriptamina (5-HT), também conhecida como serotonina, é um neurotransmissor monoamina sintetizado a partir do aminoácido triptofano, que atua a nível da regulação do sono, apetite, comportamento sexual, agressão/impulsividade, função motora, analgesia e da função neuroendócrina.^{25; 42}

Os neurónios que sintetizam 5-HT têm origem nos núcleos da rafe, projetando-se para múltiplas áreas do cérebro, nomeadamente, a amígdala, o hipocampo, o hipotálamo e o CPF.

Embora os mecanismos de ação da 5-HT na PSPT não estejam totalmente elucidados, acredita-se que o seu efeito nas respostas afetivas e de *stress* depende da intensidade do fator stressante, da região cerebral afetada e do tipo de recetor 5-HT. São conhecidas sete famílias de recetores da serotonina, sendo os recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} os mais relevantes na PSPT.⁴⁵

Os neurónios serotoninérgicos do núcleo de rafe dorsal medeiam efeitos excitatórios/ansiosgénicos, por via dos recetores 5-HT_{2A}, através das projeções para a amígdala e hipocampo. Por oposição, os neurónios serotoninérgicos do núcleo de rafe mediano medeiam efeitos inibitórios/ansiolíticos, via recetores 5-HT_{1A}, promovendo a extinção de memórias e a supressão da codificação de associações aprendidas.^{25; 46}

Assim, ativação dos recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} conduzem a efeitos opostos na atividade das células.⁴⁶

Em modelos animais foi verificado que a exposição de forma crónica a fatores de *stress* conduz a um *downregulation* dos recetores 5-HT_{1A} e a um *upregulation* dos recetores 5-HT_{2A}.

25

Numa situação de *stress* os neurónios cujos corpos celulares se encontram no núcleo dorsal de rafe projetam-se na amígdala e através das suas terminações axonais libertam 5-HT. A nível da amígdala é possível encontrar várias famílias de recetores 5-HT₂ e vários modelos animais referem que alterações a nível destes recetores colocam em causa o normal funcionamento da amígdala.⁴⁷ Adicionalmente, os neurónios serotoninérgicos do núcleo dorsal recebem sinais inibitórios do ácido γ -aminobutírico (GABA).⁴⁸ Assim, numa situação fisiológica o GABA é responsável pelo influxo de iões de cloro para o interior das células, conduzindo a uma diminuição do limiar de excitação e, conseqüentemente, diminuição da atividade da amígdala, repondo assim um estado de normalidade.

Indivíduos com PSPT podem apresentar alterações na regulação do sistema serotoninérgico que conduzem a níveis diminuídos de 5-HT na amígdala conduzindo à sua hiperativação. Essa alteração pode resultar em sintomas de hipervigilância, impulsividade e memórias intrusivas.⁴⁶

6.3.3. Aminoácidos (Ácido γ -aminobutírico e Glutamato)

Os aminoácidos GABA e o glutamato (GLU) são cruciais para a plasticidade neuronal, consolidação da memória, aprendizagem do medo e ansiedade.^{26; 49}

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC com capacidade de regulação da atividade do eixo HHA, por meio da ativação dos recetores GABA_A, os quais permitem a entrada seletiva de iões cloreto e, conseqüentemente levam à inibição da libertação de CRH e NA.^{39; 50}

Situações de elevado *stress* podem ser responsáveis por alterações no sistema GABAérgico, estando estas relacionadas com a PSPT. Vários estudos demonstram que a PSPT pode levar a uma diminuição dos níveis de GABA e dos seus respetivos recetores, nomeadamente os recetores GABA_A, em várias zonas cerebrais, tais como o hipocampo e o CPF.²⁶ Como consequência há uma diminuição da atividade GABAérgica que culmina com um estado de hiperativação. A evidência pré-clínica e clínica sugere que a hiperativação da amígdala pode decorrer de uma diminuição do sistema GABAérgico. De facto, em veteranos com PSPT

foi identificada uma diminuição na ligação do GABA aos seus recetores a nível do córtex, hipocampo e tálamo.²⁶

As benzodiazepinas, por serem moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A, promovem uma maior afinidade do GABA para o seu local de ligação, potenciando os seus efeitos inibitórios.²⁵ Em situações de elevado *stress* ocorrem alterações do complexo recetor GABA_A – recetor de Benzodiazepínicos. Estudos de tomografia por emissão de positrons (TEP), em indivíduos com PSPT, evidenciaram uma diminuição na ligação da benzodiazepina ao seu local de ligação naquele complexo a nível do córtex, hipocampo e tálamo, sugerindo assim que a redução da densidade do recetor e/ou afinidade de benzodiazepinas pelo recetor pode desempenhar um papel na PSPT.^{25; 26}

Por oposição ao GABA, o GLU é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro, sendo que a administração de glucocorticóides ou a exposição a fatores stressantes leva à libertação de GLU a nível cerebral. Indivíduos com PSPT possuem níveis mais elevados de GLU e embora existam diversos recetores para o GLU, pensa-se que o recetor NMDA é o mais relacionado com a fisiopatologia da PSPT, uma vez que por estar implicado na plasticidade sináptica, na aprendizagem e na formação da memória, poderá aumentar a probabilidade de consolidação de memórias traumáticas. Para além disso, o seu efeito excitotóxico resulta numa diminuição de neurónios e/ou alterações neuronais a nível do hipocampo e do CPF.^{25; 26; 40}

Evidências mais recentes sugerem que o recetor metabotrópico de glutamato tipo 5 (mGLUR5) tem também um papel na fisiopatologia da PSPT. Em humanos, os resultados de estudos de TEP verificaram uma maior disponibilidade dos mGLUR5 e correlações positivas entre a disponibilidade de mGLUR5 e sintomas de evitamento em indivíduos com PSPT.⁴⁹ Assim, o bloqueio dos locais de ligação de mGLUR5 poderá ter benefícios na redução dos sintomas de PSPT, traduzindo-se num potencial alvo terapêutico.⁴⁹

6.3.4. Neuropeptídeos

O neuropeptídeo Y (NPY) possui diversas ações a nível do sistema nervoso central, nomeadamente, regulação da pressão arterial e do ritmo circadiano, aprendizagem, memória, remodelação vascular, proliferação celular, angiogénese, bem como respostas comportamentais ao *stress*.^{51; 52; 53}

Atualmente, existem evidências de que o NPY, pelas suas propriedades ansiolíticas, tem capacidade de modular respostas ao *stress*. O NPY exerce controlo negativo sobre o *locus ceruleus* e o hipocampo inibindo a libertação de NA e CRH, respetivamente.²⁵

Indivíduos com PSPT possuem níveis inferiores de NPY, quando comparados com indivíduos saudáveis.^{25; 51; 53}

A administração de ioimbina, um antagonista dos recetores adrenérgico α_2 autoinibitórios, estimula a libertação do NPY e da NA. No entanto, tal como discutido anteriormente, indivíduos com PSPT apresentam uma hiperatividade noradrenérgica mas níveis reduzidos de NYP, o que pressupõe uma resposta adaptativa inadequada a situações de *stress* nestes indivíduos.^{25; 53}

Os peptídeos opióides endógenos, nomeadamente as endorfinas e encefalinas, que possuem um papel inibitório no eixo HHA têm sido estudados na fisiopatologia da PSPT. Estudos revelam que nestes indivíduos os níveis de p-endorfina a nível do líquido cefaloraquidiano encontram-se elevados, sugerindo um aumento da ativação do sistema opióide endógeno e os mesmos podem ser explicativos de sintomas como entorpecimento, analgesia induzida por *stress* e dissociação.²⁵

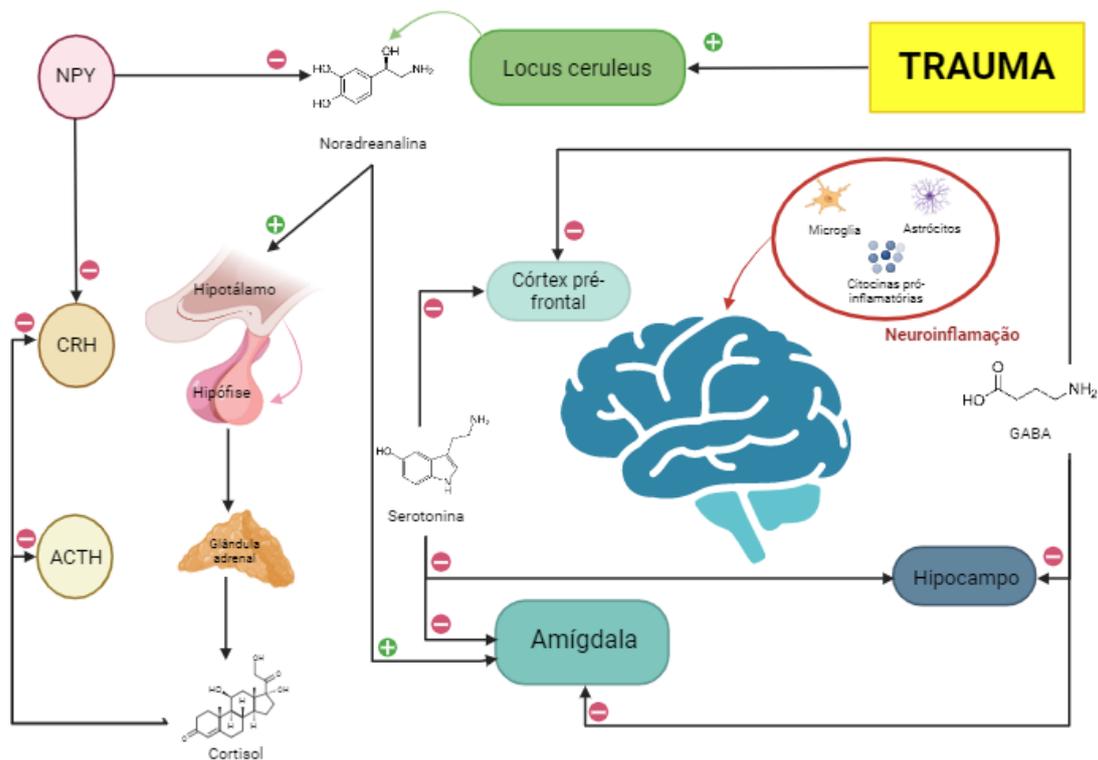
6.4. Neuroinflamação

Vários estudos realizados em animais e humanos sugerem que a neuroinflamação poderá desempenhar um papel importante na fisiopatologia da PSPT. Esta evidência é sustentada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-6 e IL-7, e uma diminuição nas citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 em cérebros de indivíduos com PSPT. Foram também relatados níveis sanguíneos significativamente mais elevados de vários marcadores inflamatórios, tais como, IL-1, IL-6 e TNF- α e proteína C reativa, quando comparados com indivíduos saudáveis.⁵⁴

A PSPT é também apontada como um ativador do sistema imunológico, levando as células da glia a alterarem a sua forma e a secretarem maior quantidade de citocinas inflamatórias e prostaglandinas. Estas substâncias estão envolvidas na promoção da inflamação por meio da vasodilatação.⁵⁴

Apesar destas evidências, uma vez que a causalidade entre a neuroinflamação e a PSPT não está totalmente esclarecida, é ainda prematuro ponderar o uso de substâncias anti-inflamatórias como terapêutica nestes indivíduos.⁵⁴

A Figura 2 representa as principais interconexões entre os vários pilares da PSPT.



Legenda

-  ACTH Adreno-corticotropina
-  CRH Hormona libertadora de corticotrofina
-  NPY Neuropeptídeo Y

Figura 2 - Interconexões entre os vários pilares envolvidos na fisiopatologia da PSPT. (Criado com BioRender.com)

7. Tratamento

7.1. Tratamento não farmacológico – Psicoterapia

O tratamento da PSPT pode ser realizado através da psicoterapia, farmacoterapia ou de uma combinação de ambas. Atualmente, a psicoterapia é recomendada como tratamento de primeira linha uma vez que a longo prazo permite alcançar benefícios associados a menores efeitos secundários.⁴

Geralmente o tratamento tem uma duração de 6 a 16 semanas, sendo as sessões semanais. Contudo, alguns doentes podem necessitar de sessões adicionais ao longo de meses ou anos.⁴

As *guidelines* da OMS e de diversas associações de profissionais da psiquiatria ou de veteranos de guerra mencionam as recomendações com melhores resultados para o tratamento da PSPT, as quais se encontram na Tabela IV (Anexo IV).^{13; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61}

Seguidamente apresentam-se os tipos de psicoterapia úteis no tratamento da PSPT:

7.1.1. Terapia cognitiva-comportamental

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é uma abordagem terapêutica cujo objetivo é ajudar o indivíduo a lidar com o seu problema, modificando pensamentos, emoções e comportamentos associados ao evento traumático.⁶²

É baseado em duas componentes principais: os pensamentos (relacionado com a parte cognitiva) e os comportamentos. A cognição diz respeito aos pensamentos e crenças que podem conduzir a pensamentos negativos ou irracionais responsáveis por comportamentos adaptativos inadequados. Já a parte comportamental está relacionada com a maneira como o indivíduo responde às situações a que é exposto. Nas primeiras sessões o terapeuta irá ajudar o indivíduo a identificar os problemas e dividi-los em partes de forma a tornar a sua abordagem mais fácil, assim como a desenvolver estratégias que permitam lidar com essas situações. Com a aquisição de capacidades para lidar com problemas menores, nas sessões seguintes, o indivíduo é estimulado a lidar com as situações mais aversivas para si.⁶³ São realizadas 5 a 20 sessões, cada uma com uma duração de 30 a 60 minutos.^{62; 63}

7.1.2. Dessensibilização e reproprocessamento do movimento ocular

Na dessensibilização e reproprocessamento do movimento ocular (DRMO) é solicitado ao indivíduo que pense e/ou fale sobre as memórias traumáticas enquanto direciona a sua atenção para distrações tais como os movimentos das mãos ou sons. Apesar de ainda não estar completamente elucidado a forma como este tipo de terapia funciona verifica-se que com o tempo esta abordagem pode melhorar de forma significativa a forma como o indivíduo reage às memórias traumáticas. São realizadas 4 a 12 sessões, cada uma com uma duração de 60 a 90 minutos.^{64; 65}

7.1.3. Terapia cognitiva-comportamental focada no trauma

A terapia cognitiva-comportamental focada no trauma (TCCFC) é um tipo de TCC especializada no tratamento de traumas e transtornos relacionados ao trauma. O indivíduo é exposto de forma gradual a situações e sentimentos que lhe façam lembrar o trauma

enquanto que o terapeuta auxilia no processamento das conclusões que o indivíduo tirou acerca da sua experiência traumática, encorajando também a retomar gradualmente atividades que tenham sido evitadas desde o acontecimento. São realizadas 8 a 12 sessões, cada uma com duração de 60 a 90 minutos.^{65; 66}

7.1.4. Terapia de processamento cognitivo

A terapia de processamento cognitivo (TPC) é um tipo de TCC na qual o indivíduo aprende habilidades para reconhecer como a situação traumática alterou os seus pensamentos e sentimentos. Isto permite auxiliar na identificação de pensamentos relacionados com o trauma com a finalidade de mudá-los de forma que o indivíduo tenha controlo sobre eles. Existem dois tipos de TPC disponíveis: TPC em que é necessário discutir o trauma ou TPC cognitivo em que é necessário discutir os pensamentos e sentimentos em relação ao trauma, não sendo necessário descrever o trauma. São realizadas 8 a 14 sessões, cada uma com uma duração de 60 a 90 minutos.⁶⁵

7.1.5. Terapia cognitiva

A terapia cognitiva parte da premissa que a exposição a uma situação adversa pode desencadear uma distorção cognitiva em qualquer indivíduo, que resulta em comportamentos ou emoções disfuncionais. O objetivo é retificar as crenças irracionais ou inapropriadas de modo que as crenças corrigidas sejam transferidas para a forma de comportamento.⁶⁷

7.1.6. Exposição prolongada

A exposição prolongada é um tipo de TCC na qual o terapeuta encoraja o indivíduo a falar repetidamente sobre o seu trauma, enquanto aborda gradualmente situações que poderá estar a evitar devido à associação com o trauma. O objetivo desta abordagem é minimizar o impacto do trauma, proporcionando ao indivíduo controlo sobre as suas próprias emoções. São realizadas 8 a 15 sessões, cada uma com duração de 60 a 90 minutos.⁶⁸

7.2. Tratamento farmacológico

Atualmente, a FDA (*Food and Drug Administration*) tem aprovados dois inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) para o tratamento da PSPT: a sertralina e a paroxetina.^{4; 19; 49}

Como na PSPT ocorre uma desregulação de vários neurotransmissores, incluindo a serotonina, os ISRSs permitem aumentar os níveis de 5-HT a nível cerebral através da inibição seletiva da sua recaptação pelos neurónios, resultando num aumento da disponibilidade da mesma na fenda sináptica.

Adicionalmente, sabe-se que a 5-HT exerce uma influência moduladora sobre a amígdala, regulando a resposta emocional e o processamento de eventos traumáticos. Assim, os ISRSs, ao atuarem sobre a amígdala, podem ter efeitos benéficos na redução da hiperatividade da amígdala e sintomas associados.¹⁹

Outros fármacos são utilizados em contexto *off-label* para o tratamento da PSPT, nomeadamente a fluoxetina e a venlafaxina, um inibidor não seletivo da recaptação da serotonina-noradrenalina (IRSN).

Na Tabela IV (Anexo IV) encontram-se as recomendações farmacoterapêuticas de várias *guidelines*.^{13; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61}

7.2.1. Novas abordagens farmacológicas

Alguns indivíduos apresentam uma resposta parcial ou insuficiente às terapias convencionais havendo, por isso, necessidade de desenvolver novas abordagens terapêuticas.

49

O aprofundamento da fisiopatologia da perturbação constitui uma oportunidade para descoberta de novos alvos terapêuticos e, assim, desenvolver novos fármacos ou realizar o “*drug repurposing*”, de fármacos já existentes com outras indicações clínicas, mas que mecanisticamente poderão ser úteis no contexto da PSPT.

7.2.1.1. Bloqueadores dos recetores adrenérgicos

Na PSPT ocorre uma desregulação do sistema noradrenérgico, tendo sido esta desregulação associada a vários sintomas da PSPT, nomeadamente, hiperexcitabilidade, reações de alarme exageradas e dificuldade na regulação da resposta emocional. Com base nesta evidência os bloqueadores dos recetores adrenérgicos, ou vulgarmente referidos β bloqueadores, têm sido considerados uma opção de tratamento para o PSPT.

O propranolol é um exemplo de um β -bloqueador, pertencente à classe dos antagonistas β -adrenérgicos não seletivos.⁶⁹ Embora seja amplamente utilizado no tratamento de várias condições crónicas, nomeadamente na hipertensão arterial e angina de peito, tem sido estudado como uma opção terapêutica para o tratamento da PSPT.⁶⁹

No contexto da PSPT, o mecanismo de ação do propranolol não é totalmente conhecido, mas pensa-se que esteja relacionado com a capacidade de bloquear a ativação dos recetores β -adrenérgicos na amígdala, podendo ser administrado antes ou após a exposição ao trauma.

O propranolol, quando utilizado no contexto da hipertensão, começa com uma dose inicial de 80 mg, duas ou três vezes por dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, de acordo com a resposta do doente. No contexto da angina de peito, começa-se com uma dose inicial de 40 mg, duas ou três vezes por dia, aumentando na mesma quantidade em intervalos semanais, de acordo com a resposta do doente.⁷⁰

No que diz respeito ao uso do propranolol no contexto da PSPT verifica-se que a maioria dos ensaios clínicos utiliza, em cada sessão, uma dose inicial de 40 mg de propranolol de curta duração de ação (CDA), seguida de 60 mg de propranolol de longa duração de ação (LDA). Alternativamente, também é observada uma posologia de 0,67 mg/kg de propranolol de CDA, seguida por 1,0 mg/kg de propranolol de LDA.

A maioria dos estudos do propranolol na PSPT baseia-se nos seus efeitos sobre a memória traumática e a resposta fisiológica ao *stress*. No que diz respeito à reconsolidação da memória pensa-se que o propranolol pode interferir neste processo pois a sua administração, durante esse período, pode reduzir a força emocional associada às memórias traumáticas, enfraquecendo a sua persistência e tornando-as menos angustiantes. No entanto, os resultados têm sido contraditórios e, portanto, o impacto do propranolol na reconsolidação da memória está ainda a ser investigado. A tabela V mostra uma série de estudos que examinaram o uso do propranolol em relação à reativação da memória traumática. A reativação da memória traumática é um processo no qual o indivíduo é exposto a estímulos ou informações relacionadas ao evento traumático experienciado anteriormente. A exposição repetida a esses estímulos pode reativar a memória do evento traumático, levando a uma ressurgência de emoções e reações relacionados a ele. No contexto do tratamento da PSPT, a reativação da memória traumática pode ser utilizada como parte de uma abordagem terapêutica de forma a ajudar o indivíduo a processar e lidar com o seu trauma. Uma vez que o propranolol pode interferir com a consolidação de memórias traumáticas, em alguns estudos, tem sido utilizado em combinação com a reativação da memória como parte das intervenções terapêuticas.

Alguns desses estudos indicaram que a administração do propranolol após a reativação da memória pode levar a uma redução dos sintomas da PSPT (^{71; 72; 73; 74; 75; 76; 77}), enquanto que outros não encontraram diferenças significativas entre o grupo que recebeu o propranolol e o grupo controlo (^{78; 79; 80})

Quanto à resposta fisiológica ao *stress*, o propranolol, pela sua capacidade de bloquear os efeitos da NA, pode diminuir a resposta do SNS ao stress, reduzindo os sintomas somáticos de ansiedade associados à PSPT, nomeadamente a taquicardia. À semelhança do que acontece com a reativação da memória, os resultados dos estudos com o propranolol são contraditórios.^{71; 72; 73; 74; 75; 76; 79; 80; 81; 82; 83}

Na Tabela V (Anexo V) é possível encontrar os principais resultados de estudos acerca do uso do propranolol na PSPT.

É necessário salientar que esta variabilidade nos resultados pode ser atribuída a várias limitações dos mesmos, incluindo os tamanhos reduzidos das amostras e diferentes metodologias de tratamento, tornando assim mais complicado tirar conclusões definitivas. Por este motivo, é necessária mais investigação para perceber completamente o papel do propranolol na prevenção e tratamento da PSPT e quais os grupos que mais podem beneficiar do seu uso.

7.2.1.2. Opióides

O sistema opióide desempenha um papel importante na regulação da dor, emoções e *stress*. No contexto da PSPT há evidência de que o sistema opióide pode estar envolvido na resposta ao trauma e sintomas associados. Por este motivo, alguns fármacos opióides têm sido estudados como opção terapêutica para indivíduos com PSPT.

A naltrexona, um antagonista não seletivo dos recetores opióides, tem sido usada em indivíduos com PSPT, mostrando-se eficaz no tratamento de sintomas de dissociação e *flashbacks*. Também a administração de morfina, tem sido utilizada mostrando-se promissora na prevenção de PSPT.^{25; 84}

Mais recentemente, um estudo observacional realizado com veteranos de guerra com PSPT revelou que a buprenorfina, um agonista parcial, melhorou os sintomas de PSPT, em comparação com outros opióides.⁸⁴

8. Conclusão

A PSPT é uma perturbação psiquiátrica complexa que pode afetar qualquer indivíduo exposto a um evento traumático, independentemente da idade, género e condição social. A sua epidemiologia revela que é uma perturbação comum, especialmente em alguns subgrupos mais específicos (como os veteranos de guerra), afetando um número significativo de pessoas

em todo o mundo. Entre aqueles que sofrem da perturbação os sintomas de re-experimentação, evitamento e hiperativação são os mais comuns.

Relativamente às causas, embora existam múltiplos fatores contribuintes, a exposição ao evento traumático é o despoletador primário da PSPT. Adicionalmente, fatores de risco como ser do sexo feminino, idade mais jovem, história familiar de PSPT e depressão, predisposição genética e condições socioeconómicas desfavoráveis podem aumentar a vulnerabilidade para desenvolvimento da PSPT.

A compreensão da fisiopatologia da PSPT tem avançado, revelando o envolvimento de alterações neurobiológicas na amígdala, hipocampo e CPF, que desempenham um papel crucial na regulação emocional, e mais recentemente o possível papel da neuroinflamação. Avanços futuros no estudo das alterações que ocorrem em indivíduos com PSPT podem abrir novas possibilidades para aprimorar o diagnóstico e as intervenções terapêuticas, oferecendo uma esperança para aqueles que sofrem com esta condição.

No que diz respeito ao tratamento, tanto a psicoterapia, quanto a farmacoterapia têm sido utilizadas. As abordagens não farmacológicas desempenham um papel importante no processo de recuperação, mostrando-se eficazes na redução dos sintomas, restabelecimento da funcionalidade e ainda no desenvolvimento de estratégias de *coping* saudáveis.

No campo farmacológico, as duas opções atualmente aprovadas pela FDA, a sertralina e a paroxetina, ambas ISRSs, têm mostrado efeitos benéficos em alguns indivíduos, mas não em todos, criando assim a necessidade de desenvolvimento de novas terapêuticas. Destaca-se o uso promissor do propranolol, um β -bloqueador inicialmente utilizado para o tratamento de condições cardiovasculares, mas que tem mostrado efeitos benéficos na redução da reativação do trauma e na diminuição da memória emocional associada ao evento traumático. Contudo, apesar de vários resultados promissores existe evidência de que a administração de propranolol em alguns indivíduos não conduz a uma melhoria da sintomatologia. Posto isto, torna-se crucial a realização de mais estudos para compreender melhor o efeito, não só no imediato, mas também a longo prazo, assim como a avaliação da possibilidade de diferenças genéticas e epigenéticas terem implicações na eficácia do tratamento.

Conclui-se assim que a PSPT é uma perturbação complexa com grandes implicações para aqueles que dela sofrem. Com o contínuo avanço da ciência e reconhecimento da fisiopatologia da PSPT a esperança reside na possibilidade de melhorar o diagnóstico e as intervenções terapêuticas, oferecendo uma esperança para aqueles que sofrem deste transtorno.

Bibliografia

1. KOSE, S.; CETIN, M. - β -adrenergic receptor blocker use for traumatic memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder. **Klinik Psikofarmakoloji Bulteni**. ISSN 13029657. 26:3 (2016) 215–222. doi: 10.5455/bcp.20160927054221.
2. ALBUQUERQUE, A. [et al.] - PERTURBAÇÃO PÓS-TRAUMÁTICA DO STRESS (PTSD) Avaliação da taxa de ocorrência na população adulta portuguesa. **Acta Médica Portuguesa**. 16 (2003) 309-320.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition: DSM-5**. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2013. ISBN 978-0890425541.
4. YEHUDA, R. [et al.] - Post-traumatic stress disorder. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 1 (2015) 1–22. doi: 10.1038/nrdp.2015.57.
5. MUREŞANU, A. [et al.] - Evaluation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and related comorbidities in clinical studies. **Journal of Medicine and Life**. ISSN 18443117. 15:4 (2022) 436–442. doi: 10.25122/jml-2022-0120.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition: DSM-IV**. 4. Ed. American Psychiatric Association, 1994. ISBN 9780890420256.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **International Classification of Diseases - 10th Revision**. 10. Ed. World Health Organization, 1992. ISBN 9241544228.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **International Classification of Diseases - 11th Revision**. 11. Ed. World Health Organization, 2019.
9. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Censos 2001. XIV Recenseamento Geral da População. IV Recenseamento Geral da Habitação. Resultados definitivos: Portugal**. Lisboa. Instituto Nacional de Estatística, 2002. ISBN 972-673-602-1.
10. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Censos 2021. XVI Recenseamento Geral da População. VI Recenseamento Geral da Habitação: Resultados definitivos: Portugal**. Lisboa. Instituto Nacional de Estatística, 2022. ISBN 978-989-25-0619-7.
11. SMITH, S.M. [et al.] - The Association Between Post-traumatic Stress Disorder and Lifetime DSM-5 Psychiatric Disorders among Veterans: Data from the National Epidemiologic

- Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC-III). **Journal of Psychiatric Research**. ISSN 18791379. 82 (2016) 16–22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.06.022.
12. RESSLER, K. [et al.]. - Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. **Nature Reviews Neurology**. ISSN 17594766. 18:5 (2022) 273–288. doi: 10.1038/s41582-022-00635-8.
13. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS; DEPARTMENT OF DEFENSE - VA/DOD **CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER AND ACUTE STRESS DISORDER**. 3. Ed. Estados Unidos da América. The Management of Posttraumatic Stress Disorder Work Group, 2017.
14. GHEBREYESUS, T. - Addressing mental health needs: an integral part of COVID-19 response. **World Psychiatry**. ISSN 20515545. 19:2 (2020) 129–130. doi: 10.1002/wps.20768.
15. DUTHEIL, F. [et. al] - PTSD as the second tsunami of the SARS-Cov-2 pandemic. **Psychological Medicine**. ISSN 14698978. 51:10 (2021) 1773–1774. doi: 10.1017/S0033291720001336.
16. TARSITANI, L. [et al.] - Post-traumatic Stress Disorder Among COVID-19 Survivors at 3-Month Follow-up After Hospital Discharge. **Journal of General Internal Medicine**. ISSN 15251497. 36:6 (2021) 1702–1707. doi: 10.1007/s11606-021-06731-7.
17. EINVIK, G. [et al.] - Prevalence and risk factors for post-traumatic stress in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 patients. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 18:4 (2021) 1–12. doi: 10.3390/ijerph18042079.
18. KARIISA, M. [et al.] - Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**. ISSN 0149-2195. 78:5 (2021) 567–569. doi: 10.15585/mmwr.mm6817a3.
19. LI, B. [et al.] - Astrocytes in Post-traumatic Stress Disorder. **Neuroscience Bulletin**. ISSN 19958218. 38:8 (2022) 953–965. doi: 10.1007/s12264-022-00845-6.
20. SIDRAN INSTITUTE - **Traumatic Stress Disorder Fact Sheet**. Sidran Institute, Estados Unidos da América, 2017.
21. PTSD Basics - **PTSD: National Center for PTSD**. [Consult. 28 jan. 2023]. Disponível em: https://www.ptsd.va.gov/understand/what/ptsd_basics.asp.

22. SERRA, R. [*et al.*] - Post-Traumatic Stress Disorder Trajectories the Year after COVID-19 Hospitalization. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 19:14 (2022) 1–13. doi: 10.3390/ijerph19148452.
23. Centro Hospitalar de Leiria - **Saúde mental, Perturbação de stress pós-traumático**. - [Consult. 2 set. 2023]. Disponível em: <https://www.chleiria.pt/saude/saude-em-toda-a-vida/-/perturbacao-de-stress-pos-traumatico-97/>.
24. ISTSS - **What Is Traumatic Stress?** [Consult. 2 set. 2023]. Disponível em: https://istss.org/public-resources/trauma-basics/trauma-during-adulthood?gclid=Cj0KCQjwusunBhCYARIsAFBsUP8D9mphN-8BwhxrIDUMuDhS3wgpnlcolFMtvZIZT2m98Onp-crSzslaAiz7EALw_wcB.
25. SHERIN, J.E.; NEMEROFF, C.B. - Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. 13 (2011) 263-278.
26. HUANG, J. [*et al.*] - Involvement of the GABAergic system in PTSD and its therapeutic significance. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. ISSN 16625099. 16 (2023) 1–16. doi: 10.3389/fnmol.2023.1052288.
27. SHIN, L. [*et al.*] - A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Amygdala and Medial Prefrontal Cortex Responses to Overtly Presented Fearful Faces in Posttraumatic Stress Disorder. **Archives of General Psychiatry**. 62 (2005) 273-281. doi: 10.1001/archpsyc.62.3.273
28. FENSTER, R. [*et al.*] - Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. **Nature Reviews Neuroscience**. ISSN 14710048. 19:9 (2018) 535–551. doi: 10.1038/s41583-018-0039-7.
29. WANG, J. [*et al.*] - Utility of 7,8-dihydroxyflavone in preventing astrocytic and synaptic deficits in the hippocampus elicited by PTSD. **Pharmacological Research**. ISSN 10961186. 176 (2022) 1–16. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106079.
30. NISAR, S. [*et al.*] - Genetic and neuroimaging approaches to understanding post-traumatic stress disorder. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:12 (2020) 1–21. doi: 10.3390/ijms21124503.
31. MEERES, J.; HARIZ, M. - Deep Brain Stimulation for Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of the Experimental and Clinical Literature. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**. ISSN 14230372. 100 (2022) 143–144. doi: 10.1159/000521130.

32. GUERREIRO, D. [et al.] – Stress Pós-Traumático - Os Mecanismos do Trauma. **Acta Médica Portuguesa**. 20 (2007) 347-354.
33. MOREY, R. [et al.] - Amygdala Volume Changes in Posttraumatic Stress Disorder in a Large Case-Controlled Veterans Group. **Archives of General Psychiatry**. 11 (2012) 1169-1187.
34. KREMEN, W. [et al.] - Twin Studies of Posttraumatic Stress Disorder: Differentiating Vulnerability Factors from Sequelae. **Neuropharmacology**. ISSN 00283908. 62:2 (2012) 647–653. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.03.012.
35. BRYANT, A. - Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. **World Psychiatry**. ISSN 20515545. 18:3 (2019) 259–269. doi: 10.1002/wps.20656.
36. YABUKI, Y.; FUKUNAGA, K. - Clinical therapeutic strategy and neuronal mechanism underlying post-traumatic stress disorder (PTSD). **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:15 (2019). doi: 10.3390/ijms20153614.
37. DUNLOP, B.; WONG, A. - The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 18784216. 89 (2019) 361–379. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010.
38. YEHUDA, R. - Post-Traumatic Stress Disorder. **The New England Journal of Medicine**. 346:2 (2002) 108-114. doi: 10.1056/NEJMra012941
39. ALMEIDA, F. [et al.] - The Role of HPA Axis and Allopregnanolone on the Neurobiology of Major Depressive Disorders and PTSD. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:11 (2021) 1–12. doi: 10.3390/ijms22115495.
40. MURRAY, S.L.; HOLTON, K.F. - Post-traumatic stress disorder may set the neurobiological stage for eating disorders: A focus on glutamatergic dysfunction. **Appetite**. ISSN 10958304. 167 (2021) 1–9. doi: 10.1016/j.appet.2021.105599.
41. DAVIU, N. [et al.] - Neurobiological links between stress and anxiety. **Neurobiology of Stress**. ISSN 23522895. 11 (2019) 1–9. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191.
42. BREMNER, J. [et al.] - Diet, Stress and Mental Health. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:8 (2020) 1–27. doi: 10.3390/nu12082428.
43. KHAZAIE, H. [et al.] - Prazosin for trauma nightmares and sleep disturbances in combat veterans with post-traumatic stress disorder. **Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences**. ISSN 17359287. 10:3 (2016) 1–6. doi: 10.17795/ijpbs-2603.

44. TORRISI, S. [*et al.*] - Therapeutic Challenges of Post-traumatic Stress Disorder: Focus on the Dopaminergic System. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 10 (2019) 1–11. doi: 10.3389/fphar.2019.00404.
45. XIANG, M. [*et al.*] - Stimulation of Anxiety-Like Behavior via ERK Pathway by Competitive Serotonin Receptors 2A and 1A in Post-Traumatic Stress Disordered Mice. **NeuroSignals**. ISSN 14248638. 25:1 (2018) 39–53. doi: 10.1159/000481791.
46. CARHART-HARRIS, R.L.; NUTT, D. J. - Serotonin and brain function: A tale of two receptors. **Journal of Psychopharmacology**. ISSN 14617285. 31:9 (2017) 1091–1120. doi: 10.1177/0269881117725915.
47. BOMBARDI, C. - Neuronal localization of the 5-HT₂ receptor family in the amygdaloid complex. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 5 (2014) 1–10. doi: 10.3389/fphar.2014.00068.
48. HERNÁNDEZ-VÁZQUEZ, F. [*et al.*] - GABAergic modulation of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. **Reviews in the Neurosciences**. ISSN 03341763. 30:3 (2019) 289–303. doi: 10.1515/revneuro-2018-0014.
49. VERPLAETSE, T.L. [*et al.*] - Pharmacotherapy for Co-Occurring Alcohol Use Disorder and Post-Traumatic Stress Disorder. **Alcohol Research: Current Reviews**. ISSN: 2169-4796. 39:2 (2018) 193-205.
50. REUVENI, I. [*et al.*] - Altered cerebral benzodiazepine receptor binding in post-traumatic stress disorder. **Translational Psychiatry**. ISSN 21583188. 8:1 (2018) 1–9. doi: 10.1038/s41398-018-0257-9.
51. SABBAN, E.L. [*et al.*] - Potential of neuropeptide Y for preventing or treating post-traumatic stress disorder. **Neuropeptides**. ISSN 15322785. 56 (2016) 19–24. doi: 10.1016/j.npep.2015.11.004.
52. SAH, R.; GERACIOTI, T.D. - Neuropeptide y and posttraumatic stress disorder. **Molecular Psychiatry**. ISSN 13594184. 18:6 (2013) 646–655. doi: 10.1038/mp.2012.101.
53. KAUTZ, M. [*et al.*] - Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. **Neuroscience Letters**. ISSN 18727972. 649:2017) 164–169. doi: 10.1016/j.neulet.2016.11.061.
54. LEE, D.H. [*et al.*] - Neuroinflammation in Post-Traumatic Stress Disorder. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 10:5 (2022) 1–17. doi: 10.3390/biomedicines10050953.
55. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress**. Geneva: World Health Organization, 2013.

56. THE SOUTH AFRICAN SOCIETY OF PSYCHIATRISTS - **The South African Society of Psychiatrists - Treatment Guidelines for Psychiatric Disorders**. 3. Ed. África do Sul: South African Society of Psychiatrists, 2013.
57. ANXIETY DISORDERS ASSOCIATION OF CANADA - **Canadian Clinical Practice Guidelines for the Management of Anxiety, Posttraumatic Stress and Obsessive-compulsive Disorders**. 1. Ed. Canadá: Anxiety Disorders Association of Canada, 2014.
58. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION - **Clinical Practice Guidelines for the Treatment of PTSD**. Estados Unidos da América. American Psychological Association, 2017.
59. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE - **Post Traumatic Stress Disorder NICE Guidance**. Reino Unido: National Institute clinical excellence, 2018.
60. INTERNATIONAL SOCIETY FOR TRAUMATIC STRESS STUDIES - **Effective Treatments for PTSD: Third Edition**. 3. Ed. Internacional: International Society for Traumatic Stress Studies, 2020.
61. PHOENIX AUSTRALIA - CENTRE FOR POSTTRAUMATIC MENTAL HEALTH - **Acute Stress Disorder, Posttraumatic Stress Disorder, and Complex Posttraumatic Stress Disorder**. Austrália: Center for Posttraumatic Mental Health, 2020.
62. NHS - **Overview - Cognitive behavioural therapy (CBT)**. [Consult. 30 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/talking-therapies-and-counselling/cognitive-behavioural-therapy-cbt/overview/>.
63. HelpGuide.org - **Cognitive Behavioral Therapy (CBT) for Mental Health**. [Consult. 27 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.helpguide.org/articles/therapy-medication/cognitive-behavioral-therapy-cbt.htm>.
64. HelpGuide.org - **EMDR Therapy for Trauma, PTSD, Anxiety, and Panic**. [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.helpguide.org/articles/therapy-medication/emdr-therapy.htm>.
65. NHS - **Treatment - Post-traumatic stress disorder – NHS**. [Consult. 30 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/post-traumatic-stress-disorder-ptsd/treatment/>.
66. HelpGuide.org - **Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)**. [Consult. 27 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.helpguide.org/articles/ptsd-trauma/ptsd-symptoms-self-help-treatment.htm>.
67. JEWELL, J. – Cognitive Therapy. **Encyclopedia of Child Behavior and Development**. ISBN: 978-0-387-77579-1 (2011) 74-74. doi: https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_613.

68. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS; DEPARTMENT OF DEFENSE - **A Patient's Guide: Understanding Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder.**
69. SZELESZCZUK, Ł.; FRĄCZKOWSKI, D. - Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:17 (2022). doi: 10.3390/ijms231710099.
70. INFARMED, I.P. – **Inderal Resumo das características do medicamento** - [Consult. 4 set. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
71. BRUNET, A. [et al.] - Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. **Journal of Psychiatric Research**. ISSN 00223956. 42:6 (2008) 503–506. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.05.006.
72. BRUNET, A. [et al.] - Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases Posttraumatic Stress Symptoms and Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. 31:4 (2011) 547–549.
73. SCHWABE, L. [et al.] - β -Adrenergic blockade during reactivation reduces the subjective feeling of remembering associated with emotional episodic memories. **Biological Psychology**. ISSN 03010511. 92:2 (2013) 227–232. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.10.003.
74. BRUNET, A. [et al.] - Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. **Canadian Journal of Psychiatry**. ISSN 14970015. 59:4 (2014) 228–232. doi: 10.1177/070674371405900408.
75. AIKINS, D. - **Using Propranolol to Block Memory Reconsolidation in Female Veterans with PTSD**. Detroit: Wayne State University, 2015. 19 p.
76. ClinicalTrials.gov - **Neuromodulation of Trauma Memories in PTSD & Alcohol Dependence - Full Text View**. [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055171#wrapper>.
77. BRUNET, A. [et al.] - Reduction of PTSD symptoms with Pre-reactivation propranolol therapy: A randomized controlled trial. **American Journal of Psychiatry**. ISSN 15357228. 175:5 (2018) 427–433. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17050481.
78. HOGE, E.A. [et al.] - Effect of Acute Posttrauma Propranolol on PTSD Outcome and Physiological Responses During Script-driven Imagery. **CNS Neuroscience and Therapeutics**. ISSN 17555930. 18:1 (2012) 21–27. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00227.x.

79. WOOD, N.E. [et al.] - Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. **Psychiatry Research**. ISSN 18727123. 225:1–2 (2015) 31–39. doi: 10.1016/j.psychres.2014.09.005.
80. ClinicalTrials.gov - **PTSD Symptom Reduction by Propranolol Given After Trauma Memory Activation - Full Text View**. [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00645450>.
81. PITMAN, R.K. [et al.] - **Pilot Study of Secondary Prevention of Posttraumatic Stress Disorder with Propranolol**. 51:2 (2002) 189-192. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01279-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01279-3)
82. VAIVA, G. [et al.] - Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 54:9 (2003) 947–949. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00412-8.
83. MAHABIR, M. [et al.] - Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 15732517. 192 (2016) 98–103. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.051.
84. TORRES-BERRIO, A.; NAVA-MESA, M. O. - The opioid system in stress-induced memory disorders: From basic mechanisms to clinical implications in post-traumatic stress disorder and Alzheimer's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 18784216. 88 (2019) 327–338. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.011.

Anexos

Anexo I

Tabela I: Categorias e Sintomas da PSPT de acordo com os critérios DSM-V.

Categorias	Sintomas
<p>Intrusão</p>	<p>Memórias, sonhos ou pesadelos angustiantes <i>Flashbacks</i> Reações dissociativas nas quais o indivíduo sente ou age como se o evento estivesse a ocorrer novamente</p>
<p>Evitamento</p>	<p>Evitar pensar ou falar acerca do evento traumático Incapacidade de relembrar partes do evento traumático Incapacidade de sentir emoções positivas</p>
<p>Alterações negativas a nível da cognição e humor</p>	<p>Sentimento de culpa persistente e distorcido Estado emocional negativo persistente Distanciamento ou desinteresse na participação em atividades Distanciamento ou desapego em relação a pessoas, crenças, expectativas em relação ao mundo, a outras pessoas ou a si próprio</p>
<p>Alterações no estado de vigília e reatividade</p>	<p>Distúrbios de sono Explosões de raiva e comportamento irritável Comportamento imprudente ou autodestrutivo Hipervigilância e resposta exagerada a um susto Problemas de concentração</p>

Anexo II

Tabela II: Comparação entre os critérios DSM-IV, DSM-V, ICD-10 e ICD-11 para o diagnóstico da PSPT.

Critério	DSM-IV	DSM-V	ICD-10	ICD-11
Trauma	Exposição a um evento traumático que envolveu morte ou ameaça de morte, lesão grave ou ameaça à integridade física	Exposição a um ou mais eventos traumáticos, incluindo morte, ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual	Exposição a um evento ou situação stressante (de curta ou longa duração) de natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica, que provavelmente causaria sofrimento generalizado em qualquer pessoa	Exposição a um ou mais eventos/situações (de curta ou longa duração) de natureza extremamente ameaçadora ou horrível.
Intrusão ou re-experimentação	Presença de, pelo menos, um dos sintomas intrusivos: memórias recorrentes, sonhos perturbadores ou reações dissociativas em resposta a recordações do trauma.	Presença de, pelo menos, um dos cinco sintomas intrusivos: memórias recorrentes, sonhos perturbadores, sofrimento psicológico ou prolongado em resposta a recordações do trauma, ou reações psicofisiológicas intensas em resposta a recordações do trauma.	Recordação persistente ou "revivência" do fator stressante através de <i>flashbacks</i> , memórias vividas, sonhos recorrentes, ou sentimento de angústia quando exposto a circunstâncias semelhantes ou associadas ao fator stressante.	Presença de sintomas de re-experimentação, tais como <i>flashbacks</i> , memórias recorrentes, sonhos ou pesadelos relacionados com o evento traumático, sofrimento psicológico ou prolongado em resposta a recordações do trauma ou reações psicofisiológicas intensas em resposta a recordações do trauma.
Evitamento	Presença de, pelo menos, três dos sete sintomas de evitamento: esforço para evitar pensamentos, sentimentos ou conversas relacionadas com o trauma, esforço para evitar atividades, lugares ou lembrar aspetos importantes do trauma, diminuição do interesse em atividades significativas, sentimento de distanciamento ou isolamento social, sensação de um futuro limitado.	Presença de, pelo menos, um dos dois sintomas de evitamento: esforço para evitar pensamentos, sentimentos ou conversas relacionadas com o trauma, esforço para evitar atividades, locais ou pessoas que relembram o trauma.	Evitamento de circunstâncias semelhantes ou relacionadas ao fator stressante, não presentes antes da exposição ao fator stressante.	Evitamento de pensamentos, sentimentos ou conversas relacionadas com o trauma ou esforços para evitar atividades, lugares ou pessoas que evocam lembranças do trauma.
Alterações cognitivas e de humor	O critério DSM-IV não possui este critério.	Presença de, pelo menos, dois dos sete sintomas de alterações cognitivas e de humor: incapacidade de recordar aspetos relevantes do trauma, crenças e expectativas em relação ao mundo, a outras pessoas e a si próprio, distorções cognitivas negativas acerca do trauma do trauma ou das suas consequências, estado emocional persistentemente negativo, perda de interesse em atividades significativas, sensação de distanciamento ou isolamento social, incapacidade de experienciar emoções positivas.	Incapacidade de recordar, parcial ou totalmente, alguns aspetos importantes relativos ao período de exposição ao fator stressante. (a)	O critério ICD-11 não possui este critério.
Hiperativação	Presença de, pelo menos, dois dos cinco sintomas de hiperativação: dificuldade em adormecer ou	Presença de, pelo menos dois, dos seis sintomas de hiperativação: comportamentos agressivos,	Sintomas persistentes de aumento da sensibilidade psicológica e excitação (não	Presença de sintomas de hiperativação como: resposta de sobressalto

	manter o sono, irritabilidade ou explosões de raiva, problemas de concentração, hipervigilância, resposta de sobressalto exagerada.	comportamentos autodestrutivos, hipervigilância, problemas de concentração, resposta de sobressalto exagerada, distúrbios do sono.	presentes antes da exposição ao trauma), evidenciados, pelo menos, por duas das seguintes formas: dificuldade em adormecer ou manter o sono, irritabilidade ou explosões de raiva, problemas de concentração, resposta de sobressalto exagerada. (b)	aumentada a estímulos inesperados, proteção constante contra o perigo, sentimento de ameaça constante, alterações comportamentais, em alguns casos pode haver adoção de novos comportamentos de garantia de segurança.
Duração	Superior a 1 mês.	Superior a 1 mês.	Critérios anteriores devem estar presentes durante 6 meses após a exposição ao evento stressante ou no final do período stressante. (Para alguns propósitos, o início tardio de mais de 6 meses pode ser incluído, mas isso deve ser claramente especificado)	Sintomas persistem, pelo menos, algumas semanas.
Sofrimento clinicamente significativo	Sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.	Sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.	O critério ICD-10 não possui este critério.	Sintomas causam prejuízos significativos em áreas importantes do funcionamento pessoal, familiar, social, educacional, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
Especificações	Não existem especificações.	Distúrbio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex.: medicação, álcool) ou outra condição médica.	Não existem especificações. Nota: ICD-10 requer ou o (a) ou o (b)	Refere a PSPT complexa.
Referências	3	6	7	8

Anexo III

Tabela III: Risco de desenvolver PSPT tendo em conta o evento traumático, segundo o *Sidran Institute* dos EUA

Evento traumático	Risco de desenvolver PSPT
Violação	49%
Espancamento grave ou agressão física	31,9%
Outra agressão sexual	23,7%
Acidente ou lesão grave (p.ex: acidente de carro ou comboio)	16,8%
Esfaqueamento ou levar um tiro	15,4%
Morte súbita e inesperada de um membro da família ou amigo	14,3%
Doença que coloque em risco de vida uma criança	10,4%
Testemunha de morte ou ferimentos graves	7,3%
Desastre natural	3,8%

Consultado dia 23/01/2023 através do seguinte link: <https://www.statista.com/statistics/1117068/ptsd-risk-from-select-traumatic-events/>

Anexo IV

Tabela IV: Recomendações para o tratamento da PSPT em adultos

Guideline	Autor/Instituição	País	Ano de publicação	Recomendação psicoterapêutica	Recomendação farmacoterapêuticas	Ref.
<i>Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress</i>	World Health Organization	Internacional	2013	TCC DRMO	ISRSs e ATCs não devem ser utilizados como primeira linha de tratamento. Apenas devem ser considerados se as abordagens TCCFT e DRMO não tiverem sucesso, não estiverem disponíveis ou se existir uma depressão de gravidade moderada a grave em simultâneo.	55
<i>The South African Society of Psychiatrists - Treatment Guidelines for Psychiatric Disorders</i>	The South African Society of Psychiatrists	África do Sul	2013	TCC	ISRSs IRSNS	56
<i>Canadian Clinical Practice Guidelines for the Management of Anxiety, Posttraumatic Stress and Obsessive-compulsive Disorders</i>	Anxiety Disorders Association of Canada	Canadá	2014	TCCFT DRMO	Paroxetina (ISRS) Venlafaxina (IRSN)	57
<i>VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder</i>	Department of Veterans Affairs and Department Defense	Estados Unidos da América	2017	TCCFT DRMO	ISRSs (fluoxetina, sertralina, paroxetina) e IRSNs (venlafaxina), em monoterapia, como segunda linha de tratamento.	13
<i>Clinical Practice Guidelines for the Treatment of PTSD</i>	American Psychological Association	Estados Unidos da América	2017	TPC TC TCCFT EP	ISRSs (fluoxetina, sertralina, paroxetina) IRSN (venlafaxina)	58
<i>Post Traumatic Stress Disorder NICE Guidance</i>	National Institute for Clinical Excellence	Reino Unido	2018	TCCFT	Venlafaxina (IRSN) ou um ISRS, apenas se o indivíduo tiver preferência pelo tratamento farmacológico.	59
<i>Effective Treatments for PTSD: Third Edition</i>	International Society for Traumatic Stress Studies	Internacional	2020	TPC TC TCCFT DRMO EP	ISRSs (fluoxetina, sertralina, paroxetina), venlafaxina (IRSN)	60
<i>Australian Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Stress Disorder, Posttraumatic Stress Disorder, and Complex Posttraumatic Stress Disorder</i>	Phoenix Australia - Center for Posttraumatic Mental Health	Austrália	2020	TPC TC TCCFT DRMO EP	ISRSs (fluoxetina, sertralina, paroxetina) e IRSNs (venlafaxina) como segunda linha terapêutica em indivíduos sem acesso a psicoterapias, ou para quem essa abordagem não resultou, e que têm comorbidades onde o uso dessas classes farmacológicas seja indicado.	61

AT - antidepressivos tricíclicos, DRMO - dessensibilização e reprocessamento do movimento ocular, EP - exposição controlada, IRSNs - inibidores da recatção da serotonina-noradrenalina, ISRSs - inibidores seletivos da recatção da serotonina, TC - terapia cognitiva, TCCFC - terapia cognitiva-comportamental, TCCFT - terapia cognitiva-comportamental focada no trauma, TPC - terapia de processamento cognitivo

Anexo V

Tabela V: Estudos que avaliaram o efeito do propranolol em indivíduos com PSPT.

Estudo/Ano/Referência	Tipo de estudo	Participantes	Procedimentos	Resultados	Limitações
Pilot Study of Secondary Prevention of Posttraumatic Stress Disorder with Propranolol 2002 [⁸¹]	Duplamente cego e randomizado	Recrutados 41 indivíduos após terem experienciado um evento traumático de acordo com os critérios DSM-IV. Grupo propranolol n = 18 Grupo placebo n = 23	A primeira dose de 40 mg de propranolol ou placebo foi administrada assim que possível, mas não mais do que 6 horas após o evento traumático. Cerca de 1 hora depois, os indivíduos receberam alta e orientações para continuar a medicação 4 vezes por dia, conforme a sua tolerância, durante 10 dias, seguidos por um período de redução gradual de 9 dias. Os indivíduos foram submetidos a avaliações psicométricas, I e 3 meses após o tratamento, utilizando a escala CAPS.	A administração aguda de propranolol, iniciada logo após o evento traumático, foi eficaz na redução dos sintomas de PSPT um mês depois. Embora os scores da escala CAPS não tenham apresentado diferenças significativas no terceiro mês, os resultados dos testes psicofisiológicos indicam que a administração de propranolol, após o trauma diminui a reatividade dos indivíduos quando expostos a lembranças do trauma.	Tamanho da amostra reduzido Possível falha de adesão dos pacientes à medicação em estudo Possível atenção diferenciada aos indivíduos a quem foi administrado propranolol Dificuldade em analisar potenciais fatores de confundimento, como comorbidades e uso concomitante de outras medicações ou tratamentos
Immediate Treatment with Propranolol Decreases Posttraumatic Stress Disorder Two Months after Trauma 2003 [⁸²]	Observacional não randomizado e cego	23 indivíduos com idades entre os 21 e os 30 anos Grupo propranolol n = 11 Grupo controle n = 8	Os 23 indivíduos foram recrutados a partir do Serviço de Urgência, com a exposição ao evento traumático ocorrendo entre 2 a 20 horas, e 11 concordaram em receber o tratamento. Esses indivíduos receberam uma dose de 40 mg de propranolol, 3 vezes por dia, ao longo de um período de 7 dias. Dois meses após a exposição ao evento traumático, um psiquiatra, sem conhecimento se os participantes haviam ou não aceitado o propranolol, avaliou-os quanto aos sintomas e ao diagnóstico de PTSD.	Dois meses após a exposição ao evento traumático, as taxas de PSPT foram mais elevadas entre os indivíduos que recusaram o propranolol (3/8), em comparação com aqueles que receberam o tratamento (1/11). O mesmo padrão foi observado em relação à sintomatologia da PSPT. Os resultados sugerem que o propranolol pode ser benéfico para atenuar os sintomas de PSPT ou até mesmo para prevenir o seu desenvolvimento.	Tamanho reduzido da amostra Intervalo de idades reduzido Participantes não randomizados Participantes seguidos durante um curto período de tempo
Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder	Duplamente cego e randomizado	Indivíduos com PSPT crônico de acordo com os critérios DSM-IV Grupo propranolol n = 9	Cada indivíduo relatou o evento traumático que levou ao desenvolvimento da PSPT, o que serviu para reativar a memória traumática. Posteriormente, foi administrada uma dose de 40 mg de	Os indivíduos que receberam propranolol demonstraram uma redução significativa nos sintomas de PSPT, em comparação com os indivíduos do grupo placebo.	Tamanho da amostra reduzido Estudo piloto Ausência de um grupo controle que tenha recebido propranolol na ausência da reativação da memória

<p>2008 [7]</p>		<p>Grupo placebo n = 10</p>	<p>propranolol de CDA ou o placebo. Duas horas depois, os indivíduos do grupo que recebeu propranolol receberam mais 60 mg de propranolol de LDA, enquanto os restantes receberam o placebo. Após uma semana, cada indivíduo escutou o seu próprio relato do evento traumático, ao mesmo tempo em que foram realizadas as medições para avaliar o efeito do tratamento.</p>	<p>Não foram identificadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à reativação da memória traumática, gravidade dos sintomas e taxa de diagnóstico da PSPT.</p>	
<p>Effect of Acute Posttrauma Propranolol on PTSD Outcome and Physiological Responses During Script-Driven Imagery</p> <p>2010 [8]</p>	<p>Randomizado controlado</p>	<p>Adultos (18-65 anos), recrutados após terem experienciado um evento traumático</p> <p>Grupo propranolol n= 21</p> <p>Grupo placebo n= 21</p>	<p>Inicialmente, procedeu-se à administração de 40 mg de propranolol de CDA ou placebo. Após 1 hora, foram administrados 60 mg de propranolol de LDA aos indivíduos que já tinham anteriormente recebido propranolol, enquanto aos restantes foi administrado placebo. Durante os 19 dias seguintes, cada participante continuou a receber propranolol de LDA ou placebo em casa, de acordo com o seguinte esquema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do 1º ao 10º dia: 120 mg de manhã e à noite. • Do 11º ao 14º dia: 120 mg de manhã e 60 mg à noite. • Do 15º ao 17º dia: 60 mg de manhã e à noite. • Do 18º ao 19º dia: apenas 60 mg de manhã. <p>A avaliação dos sintomas de PSPT foi realizada na 4ª e 12ª semana após o evento traumático.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra Necessidade de administração sistémica Intervalo de tempo insuficiente Possibilidade de os eventos traumáticos não serem graves o suficiente Possibilidade de a dose de propranolol ser insuficiente para produzir o efeito desejado</p>	
<p>Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases Posttraumatic Stress Symptoms and Disorder</p>	<p>Aberto, controlado por placebo</p>	<p>Grupo propranolol n = 7</p> <p>Grupo placebo n = 25</p>	<p>Na primeira sessão de tratamento, os indivíduos do grupo propranolol receberam 40 mg de propranolol de CDA e, após 90 minutos, receberam 80</p>	<p>Após as 6 sessões de tratamento, o grupo que passou pela reativação da memória sob a influência do propranolol apresentou uma redução</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra Avaliação de apenas indivíduos brancos o que impede a generalização dos resultados para outras etnias</p>

<p>2011 [²¹]</p>			<p>mg de propranolol de LDA. Nas sessões seguintes (sessões 2 a 6), receberam 80 mg de propranolol de LDA. Os restantes indivíduos receberam o placebo. Durante as 6 sessões de tratamento, 90 minutos após a administração do propranolol, todos os indivíduos foram submetidos à reativação da memória traumática. O período de acompanhamento foi de 6 meses.</p>	<p>significativa na pontuação da escala PCL em comparação com o grupo placebo. Isso sugere que o tratamento com propranolol pode ter sido eficaz na redução dos sintomas da PSPT. Seis meses após o tratamento, o grupo que recebeu o propranolol manteve uma redução significativa na pontuação da escala PCL em comparação com o grupo que recebeu o placebo. Isso sugere que os efeitos benéficos do tratamento com propranolol podem ter sido mantidos a longo prazo.</p>	<p>Ausência de avaliação de comorbidades nos indivíduos do grupo controle</p>
<p>β-Adrenergic blockade during reactivation reduces the subjective feeling of remembering associated with emotional episodic memories</p> <p>2013 [²¹]</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>48 universitários saudáveis</p> <p>grupo I: placebo sem reativação</p> <p>grupo II: placebo com reativação</p> <p>grupo III: propranolol sem reativação</p> <p>grupo IV: propranolol com reativação</p>	<p>No primeiro dia, cada participante visualizou 25 imagens neutras e 25 imagens negativas, numa ordem aleatória, com cada imagem a ser apresentada durante 2 segundos. Após a apresentação das imagens, foi realizado um teste de "recall" livre para controlar possíveis diferenças na codificação das imagens entre os grupos.</p> <p>No segundo dia, o procedimento variou consoante o grupo. Os grupos I e II receberam placebo, enquanto os grupos III e IV receberam 40 mg de propranolol. Após 60 minutos, os indivíduos dos grupos II e IV foram submetidos à reativação da memória das imagens visualizadas no dia anterior.</p> <p>No terceiro dia, todos os participantes realizaram um teste de memória de reconhecimento. Este teste consistiu na visualização das 50 imagens vistas no 1º dia, mais 50 novas imagens (25 neutras e 25 negativas). Foi pedido aos participantes que decidissem se reconheciam a imagem como tendo sido apresentada no primeiro dia ou se era uma</p>	<p>A administração de propranolol antes da reativação da memória reduziu a precisão da memória e a sensação subjetiva de recordação associada a imagens emocionais, demonstrando assim o potencial efeito benéfico do uso do propranolol.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra</p> <p>Falta de avaliação no segundo dia</p> <p>Utilização de testes diferentes no primeiro e terceiro dia</p>

<p>Trauma Reactivation Plus Propranolol Is Associated With Durably Low Physiological Responding During Subsequent Script-Driven Traumatic Imagery</p> <p>2014</p> <p>[7]</p>	<p>Ensaio clínico aberto</p>	<p>Grupo propranolol n = 22</p> <p>Grupo placebo n = 10</p>	<p>imagem nova. Além disso, foi solicitado aos participantes que indicassem, para cada imagem reconhecida, se tinham uma recordação consciente dela ou se simplesmente tinham a sensação de que a imagem tinha sido apresentada no 1º dia.</p> <p>Foram realizadas 6 sessões de tratamentos, durante as quais foi administrado 0,67 mg/kg de propranolol de CDA e 1,0 mg/kg de propranolol de LDA. Em cada sessão, a reativação da memória foi realizada através da leitura da narrativa do evento traumático, sob a influência do propranolol. Uma semana e 4 meses após as sessões de tratamento, os participantes foram avaliados. Os resultados dos 22 participantes do estudo foram comparados com os resultados de participantes tratados e não tratados de um estudo anteriormente publicado.</p>	<p>Após o tratamento, 91% dos participantes foram classificados como não tendo PSPT. Durante o período de acompanhamento, esse valor aumentou para 96%. Esses resultados permitiram concluir que o efeito do tratamento com o propranolol é duradouro.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra Participantes do grupo propranolol realizaram 6 sessões de tratamento enquanto que os grupos controle apenas realizaram 1 sessão</p> <p>Ausência de randomização dos participantes do estudo</p> <p>Ausência de avaliação das respostas fisiológicas antes do tratamento</p> <p>Possibilidade de o efeito observado ter sido induzido pela repetição do evento traumático ao longo das 6 semanas</p>
<p>Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies</p> <p>2014</p> <p>[7]</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>Veteranos do sexo masculino com idade entre os 24 e 64</p> <p>Grupo propranolol + reativação (PR) n = 10</p> <p>Grupo propranolol + sem reativação (PSR) n = 8</p>	<p>No dia 0, o grupo PR recebeu o placebo, enquanto o grupo PSR recebeu 0,67 mg/kg de propranolol de CDA, seguido por 1,0 mg/kg de propranolol de LDA. Ambos os grupos assistiram ao mesmo filme emocionalmente neutro com duração de 90 dias.</p> <p>No dia 2, o grupo PR recebeu o propranolol de CDA e o propranolol de LDA, enquanto o grupo PSR recebeu o placebo. Em seguida, os participantes realizaram a reativação da memória traumática.</p> <p>A avaliação dos efeitos do tratamento foi realizada no 8º dia.</p>	<p>Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no 8º dia.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra Uma vez que só foram avaliados homens os resultados não podem ser transponíveis para o gênero feminino</p>
<p>Using Propranolol to Block Memory Reconsolidation in Female Veterans with PTSD</p> <p>2015</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>Mulheres Veteranas com idade entre os 18 e os 45 anos</p> <p>Grupo I (propranolol-trauma) n = 3</p>	<p>No dia 1, procedeu-se à triagem dos participantes.</p> <p>No dia 2, realizou-se a reativação da memória neutra logo após a administração de placebo nos grupos I e II, enquanto no grupo</p>	<p>Foi observado que, após a reativação da memória traumática, o grupo I apresentou uma melhoria na pontuação da escala CAPS em comparação com o grupo II. No entanto, essa</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra não permitiu a realização da análise estatística</p> <p>Uma vez que só foram avaliadas mulheres os resultados não</p>

<p>[7]</p>		<p>Grupo II (placebo-trauma) n = 3</p> <p>Grupo III (propranolol-neutro) n = 4</p>	<p>III foram administradas 40 mg de propranolol de CDA, seguidos de 60 mg de propranolol de LDA. No dia 3, procedeu-se à reativação da memória traumática logo após a administração de 40 mg de propranolol de CDA, seguidos de 60 mg de propranolol de LDA no grupo I, e de placebo nos grupos II e III. A avaliação dos participantes ocorreu após 4 semanas da reativação da memória traumática.</p>	<p>melhoria não significativamente marcante. Foi notória uma melhoria na pontuação da escala CAPS no grupo III quando comparada com o grupo II.</p>	<p>podem ser transponíveis para o género masculino</p>
<p>Treatment Implications of Trauma Memory Modulation for PTSD & Alcohol Dependence</p> <p>2016</p> <p>[8]</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>Grupo propranolol n = 21</p> <p>Grupo placebo n = 23</p>	<p>No dia 1, os participantes foram randomizados entre o grupo que recebeu 40 mg de propranolol ou o placebo. Todos os participantes foram sujeitos à reativação da memória traumática através de imagens visualização de imagens traumáticas. No dia 2, procedeu-se à avaliação dos efeitos do tratamento.</p>	<p>Observou-se uma redução significativa nas pontuações de sintomas intrusivos de dissociação no grupo que recebeu o propranolol, em comparação com o grupo que recebeu o placebo.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra</p>
<p>Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress Disorder</p> <p>2016</p> <p>[9]</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>41 indivíduos</p> <p>Grupo propranolol n = 20</p> <p>Grupo placebo n = 21</p>	<p>Uma semana antes do início do tratamento, os participantes foram avaliados utilizando a escala CAPS e a escala de IES-R. No dia do tratamento, foi administrada uma dose única de 1,0 mg/kg de propranolol de CDA ou o placebo. Trinta minutos após a administração, os participantes foram avaliados utilizando a terceira edição do WAIS. As mudanças na gravidade dos sintomas de PSPT foram avaliadas 7 dias após o tratamento utilizando a escala IES-R.</p>	<p>Os indivíduos do grupo propranolol obtiveram resultados significativamente melhores na velocidade de processamento em comparação com o grupo placebo. Além disso, o grupo propranolol apresentou maiores reduções na frequência cardíaca, que foram associadas a um melhor desempenho na organização perceptual.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra Falta de informação sobre a equivalência cognitiva entre os grupos antes do início do tratamento Maior proporção de mulheres Poderá limitar a translação dos resultados para homens</p>
<p>Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>Grupo propranolol n = 30</p> <p>Grupo placebo n = 30</p>	<p>Foram realizadas 6 sessões de tratamento, nas quais foi administrado 0,67 mg/kg de propranolol de CDA, seguido por 1,0 mg/kg de propranolol de LDA ou placebo.</p>	<p>Os participantes que recordaram ativamente o seu evento traumático sob a influência do propranolol, uma vez por semana, ao longo de seis semanas, apresentaram uma</p>	<p>Tamanho da amostra O propranolol deveria ser administrado apenas após a reativação, a fim de eliminar o seu possível efeito na recuperação da memória</p>

<p>2018 [7]</p>			<p>Noventa minutos após a administração, procedeu-se à reativação da memória traumática através da leitura do relato do evento traumático. Os participantes foram acompanhados durante seis meses.</p>	<p>redução significativa nos sintomas de PSPT em comparação com o grupo que recebeu o placebo. Seis meses após o tratamento verificou-se a manutenção dos benefícios do tratamento.</p>	<p>Desistência de participantes</p>
<p>PTSD Symptom Reduction by Propranolol Given After Trauma Memory Activation 2019 [8]</p>	<p>Duplamente cego e randomizado</p>	<p>Veteranos de guerra do sexo masculino Grupo propranolol n = 5 grupo placebo n = 4</p>	<p>Foram realizadas 6 sessões de tratamento nas quais se procedeu à reativação da memória traumática (15 a 20 minutos). De seguida, os indivíduos do grupo propranolol receberam 40 mg de propranolol de CDA, seguidos de 60 mg de propranolol de LDA. Os restantes indivíduos receberam o placebo.</p>	<p>Não foi observada uma diferença significativa entre os grupos após o tratamento.</p>	<p>Tamanho reduzido da amostra Uma vez que só foram avaliados homens os resultados não podem ser transponíveis para o sexo feminino</p>

CAPS - Clinician-Administered PTSD Scale, CDA - curta duração de ação, IES-R - Impact of Event Scale-Revised, LDA - longa duração de ação, PCL : PTSD Checklist score, SID - Signature Identification Dots, WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale