

Maus-tratos na infância e psicopatologia no adulto: caminhos para a disfunção do eixo hipotálamo- pituitária-adrenal

Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction

Marcelo F. Mello¹, Alvaro A. Faria¹, Andrea F. Mello¹,
Linda L. Carpenter², Audrey R. Tyrka², Lawrence H. Price²

Resumo

Objetivo: A meta deste artigo foi a de estudar as relações ente maus-tratos na infância e psicopatologia no adulto, como reflexo de uma disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. **Método:** Uma revisão seletiva da literatura relevante foi feita para identificar achados-chave e ilustrativos. **Resultados:** Existe atualmente um volume significativo de achados científicos pré-clínicos e clínicos derivados de paradigmas experimentais, que demonstram que o estresse precoce está relacionado à função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a estados psicológicos no indivíduo adulto, e como esta relação pode ser modulada por outros fatores. **Discussão:** O risco para o desenvolvimento de psicopatologia no adulto e disfunções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal está relacionado à complexa interação de múltiplos fatores vivenciais, assim como a genes que levam a uma susceptibilidade, que interagem com estes fatores. Embora as respostas agudas do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sejam geralmente adaptativas, as respostas excessivas podem levar a efeitos deletérios. O estresse precoce pode alterar a função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal assim como o comportamento, porém, o padrão da disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a evolução psicológica na vida adulta refletem ambas as características do estressor e outros fatores modificadores. **Conclusão:** A pesquisa atual identificou múltiplos determinantes da disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal encontrados em adultos com história de maus-tratos na infância ou outros estressores precoces. Trabalhos futuros são necessários para estabelecer se as anormalidades do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal neste contexto podem ser usadas para o desenvolvimento de endofenótipos de risco para doenças físicas ou psiquiátricas.

Descritores: Cortisol; Fatores de risco; Psicopatologia; Maus-tratos infantis; Hipotálamo

Abstract

Objective: The aim of this paper was to examine the relationship between childhood maltreatment and adult psychopathology, as reflected in hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. **Method:** A selective review of the relevant literature was undertaken in order to identify key and illustrative research findings. **Results:** There is now a substantial body of preclinical and clinical evidence derived from a variety of experimental paradigms showing how early-life stress is related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and psychological state in adulthood, and how that relationship can be modulated by other factors. **Discussion:** The risk for adult psychopathology and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction is related to a complex interaction among multiple experiential factors, as well as to susceptibility genes that interact with those factors. Although acute hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress are generally adaptive, excessive responses can lead to deleterious effects. Early-life stress alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and behavior, but the pattern of hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction and psychological outcome in adulthood reflect both the characteristics of the stressor and other modifying factors. **Conclusion:** Research to date has identified multiple determinants of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction seen in adults with a history of childhood maltreatment or other early-life stress. Further work is needed to establish whether hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities in this context can be used to develop risk endophenotypes for psychiatric and physical illnesses.

Descriptors: Cortisol; Risk factor; Psychopathology; Child abuse; Hypothalamus

¹ Instituto PROVE (Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brazil

² Mood Disorders Research Program, Butler Hospital, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence (RI), USA

Correspondência

Marcelo F. Mello
Rua Botucatu, 431
04023-061 São Paulo, SP, Brazil
Phone: (+55 11) 5082-2860
E-mail: mf-mello@uol.com.br

Introdução

Por muitos anos, as observações empíricas derivadas de ambientes clínicos psicanalíticos, psicoterapêuticos e de psiquiatria geral têm sugerido que os maus-tratos na infância possuem consequências no longo prazo na saúde mental na idade adulta¹⁻³. Recentemente, estudos clínicos e epidemiológicos metodologicamente mais rigorosos confirmaram esses achados precoces, ao passo que avanços nas neurociências básicas e aplicadas conduziram a maiores *insights* sobre possíveis mecanismos de patogênese.

Consequências psiquiátricas dos maus-tratos na infância

Os maus-tratos na infância são um grande problema social. São comuns e podem notavelmente resultar em grave lesão física e até mesmo morte. Além disso, suas consequências psicológicas podem afetar de forma aguda a saúde mental de uma criança até a entrada na idade adulta⁴. Quatro tipos de maus-tratos são comumente reconhecidos: abuso físico, abuso sexual, abuso emocional (ou psicológico) e negligência.

Os maus-tratos na infância estão associados a um espectro diverso de consequências psiquiátricas. Em crianças e adolescentes, aumentam o risco de problemas comportamentais, incluindo comportamento internalizado (ansiedade, depressão) e externalizado (agressão, *acting out*)⁵⁻⁹. Crianças que sofrem maus-tratos possuem um risco moderadamente aumentado de depressão na adolescência e na idade adulta (razões de chance ajustadas variando de 1,3 a 2,4), que irá espelhar em parte o contexto familiar no qual os maus-tratos ocorreram^{5,7,8,10-13}.

Devido ao fato de que a depressão é comum, cerca de um quarto a um terço das crianças maltratadas preencherão os critérios de depressão maior quando chegarem ao final da década dos 20 anos de idade^{8,14,15}, representando então um problema substancial de saúde pública. Para muitos dos indivíduos afetados, o início da depressão começa na infância, daí a importância de se focar na intervenção precoce antes que os sintomas de depressão apareçam nas crianças abusadas e negligenciadas. A depressão é geralmente associada a abandono e abuso físico e sexual, não havendo evidências claras de mais efeitos específicos de qualquer tipo de maltrato. Alguns pesquisadores mostraram uma resposta relacionada à dose, sendo a depressão mais possível de ocorrer com abuso físico brutal ou grave do que com as formas menos graves de maus-tratos^{8,16}. Evidências consistentes sugerem que tanto o abuso físico como o sexual estão associados à duplicação do risco de tentativa de suicídio em pessoas jovens que são acompanhadas até atingirem o último período dos seus 20 anos. Com relação ao abuso físico e sexual, esses efeitos persistem após ajustarem-se as variáveis de confusão familiares e individuais^{8,17}, mas, quanto ao abandono, esses efeitos são claramente explicados pelo contexto familiar¹¹.

Outros transtornos psiquiátricos na idade adulta que são frequentemente associados aos maus-tratos na infância incluem os transtornos de personalidade^{18,19}, abuso ou dependência de álcool¹¹, transtornos alimentares²⁰, transtornos de ansiedade²¹, e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)²².

Consequências neurobiológicas do estresse

O termo *estresse* tem sido amplamente utilizado para denotar a resposta de um indivíduo a condições ambientais ou psicossociais que requerem mudança. *Alostase* e *carga alostática* são conceitos mais úteis para se entender as consequências neurobiológicas do estresse. A alostase envolve a manutenção da estabilidade (i.e., da homeostase). O conceito de carga alostática foi proposto para

se referir à degradação fisiológica do indivíduo como resultado de ciclos repetidos de alostase, assim como o fato de ligar e desligar de forma ineficiente as respostas aos estressores^{23,24}. Os conceitos de alostase e carga alostática invocam uma cascata de causa e efeito que começa com os mediadores primários do estresse, como as catecolaminas e o cortisol, e leva aos efeitos primários e, a seguir, a desfechos secundários e terciários.

O cérebro atua como um centro integrador que coordena as respostas comportamentais, neuroendócrinas e outras respostas neurobiológicas do indivíduo aos desafios comportamentais e às necessidades fisiológicas internas (por exemplo, sede, fome, ciclo sono-vigília). Há consideráveis diferenças individuais em como lidar com tais desafios, com base nos fatores genéticos, ambientais e vivenciais que atuam reciprocamente. Além disso, pode haver um efeito amplificador da predisposição genética e de eventos precoces de desenvolvimento, tais como maus-tratos na infância, predispondo, dessa forma, alguns indivíduos a reagirem exageradamente do ponto de vista fisiológico e comportamental aos eventos. A capacidade de se adaptar e manter a homeostase (i.e., alostase) em face aos desafios e à capacidade de ligar e desligar eficientemente as respostas adaptativas é vital para a sobrevivência; ao mesmo tempo, a demanda excessiva por tais respostas adaptativas pode levar a efeitos cumulativos em longos intervalos de tempo^{23,24}.

Esses efeitos cumulativos (i.e., a carga alostática causada por adaptações forçadas aos vários desafios psicossociais e aos ambientes adversos) manifestam-se como uma deterioração estrutural e funcional do organismo. Entre os muitos fatores que contribuem para a carga alostática estão os genes, as experiências precoces e o desenvolvimento precoce, assim como comportamentos aprendidos que refletem escolhas de estilos de vida com relação a dieta, exercícios, fumar e beber. Todos esses fatores influenciam a reatividade dos sistemas que produzem os mediadores fisiológicos do estresse. Como resultado disso, a carga alostática reflete parcialmente uma ineficiência genética ou ambientalmente programada em lidar não somente com estressores não usuais, mas também com os desafios normais da vida diária (e.g., sede, fome, necessidade de dormir), assim como com as consequências fisiológicas adversas de uma dieta não-saudável, sedentarismo, uso excessivo de álcool ou tabagismo^{23,24}.

O eixo HPA e a psicopatologia

A hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) na depressão maior é sugerida por um extenso corpo de pesquisas, incluindo medições basais e provocadas das concentrações hormonais plasmáticas do eixo HPA, exames de imagem do volume da pituitária e da glândula adrenal, níveis do hormônio liberador de corticotrofina (HLC) no líquido cérebro-espinhal (LCE), e medidas cerebrais post-mortem do grau de ligação do receptor carreador de HLC e dos níveis do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) do HLC^{25,26}. De fato, a hiperatividade do eixo HPA como um marcador de estado para a depressão maior é um dos achados mais proeminentes na psiconeuroendocrinologia²⁷⁻²⁹. Neurônios liberadores de HLC hiperativos, que se manifestam com hipersecreção de HLC, e a eficácia prejudicada do feedback mediado por glicocorticóide são considerados como marcas distintivas confiáveis da regulação neuroendócrina disfuncional associada e, talvez, causalmente relacionada aos transtornos depressivos³⁰.

A carga alostática leva a alterações na neuroplasticidade do hipocampo, que é parcialmente regulado pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Os neurônios do hipocampo

submetidos a uma carga alostática aumentada apresentam reduções na arborização dendrítica e na expressão do BDNF, que pode ser um dos fatores mediadores dos efeitos dendríticos. A redução no BDNF é parcialmente mediada pelos glicocorticóides excessivos, um aspecto característico da hiperatividade do eixo HPA, que pode interferir nos mecanismos normais de transcrição que controlam a expressão do BDNF. A neurogênese diminuída e o índice aumentado de morte e atrofia neuronais são também mediados pelos glicocorticóides excessivos³¹. Estudos clínicos são consistentes com esses achados: pacientes deprimidos possuem uma redução significativa na massa cinzenta no hipocampo, no córtex do cíngulo anterior e no córtex pré-frontal dorsomedial em comparação com controles³². A redução é mais pronunciada em pacientes sem remissão do que em pacientes com remissão.

No entanto, a relação entre a função do HPA e os distúrbios emocionais envolvendo humor e ansiedade não é totalmente desprovida de ambiguidade. Por exemplo, a secreção diminuída do cortisol, e não aumentada, foi relatada em pacientes com formas não psicóticas de depressão maior³³, depressão maior comórbida com TEPT³⁴ e depressão atípica³⁵. A hipersupressão do cortisol em resposta a uma baixa dose de dexametasona, como observado em mulheres abusadas com depressão e TEPT comórbido, é uma característica clássica do TEPT^{36,37}.

Além disso, a disfunção do eixo HPA não se restringe à doença depressiva, mas foi vinculada a vários outros transtornos psiquiátricos e somáticos funcionais. Uma questão crucial é se tal disfunção opera como um fator de risco patogênico pré-existente, se reflete a patogênese contínua da doença ou se representa alguma combinação de ambos.

A função do eixo HPA em indivíduos com histórico de maus-tratos na infância

1. Estudos sobre as respostas pituitário-adrenais e autonômicas ao estresse psicossocial

Vários estudos utilizaram ambientes de testes laboratoriais estruturados para avaliar as respostas ao estresse psicossocial. Entre os mais amplamente utilizados está o *Trier Social Stress Test* (TSST), que consiste em uma tarefa de falar em público e uma tarefa aritmética mental, ambas padronizadas e realizadas frente a um painel de juízes. O TSST mostrou-se confiável para induzir a ativação dos eixos HPA e simpático³⁸. Amostras sanguíneas e/ou de saliva para a determinação dos níveis plasmáticos ou salivares de adrenocorticotrofina (ACTH) e de cortisol, assim como medidas de batimento cardíaco, são obtidas antes, durante e depois da indução do estresse.

Em um importante estudo, Heim et al. utilizaram o TSST para avaliar as respostas neuroendócrinas e autonômicas em quatro grupos de mulheres que tinham sido cuidadosamente categorizadas segundo a presença de abuso precoce e depressão maior atual, como segue: 1) com histórico de abuso precoce e com depressão maior atual; 2) com histórico de abuso precoce e sem depressão maior atual; 3) sem histórico de abuso precoce e com depressão maior atual; e 4) sem histórico de abuso precoce e sem depressão maior atual (i.e., controles saudáveis)³⁹.

Mulheres com histórico de abuso precoce, com ou sem depressão maior atual, apresentaram respostas aumentadas do ACTH ao estresse em comparação com controles. A resposta líquida do ACTH foi mais de seis vezes maior em mulheres abusadas com depressão maior atual do que em controles. Essas mulheres também demonstraram aumento de cortisol e de batimentos cardíacos em resposta ao estresse psicossocial. Mulheres abusadas que

não estavam deprimidas no momento da pesquisa apresentaram respostas normais de cortisol, apesar de sua resposta aumentada de ACTH, talvez sugerindo uma adaptação adrenal à sensibilização central como um marcador da resiliência contra a depressão após estresse precoce. Mulheres deprimidas sem histórico de abuso demonstraram respostas neuroendócrinas normais.

Esses achados, que são consistentes com outros estudos sobre estresse precoce na vida em animais de laboratório, sugerem que a hiper-reatividade do eixo HPA e do sistema nervoso autonômico, presumivelmente devido à hipersecreção de HLC, pode ser uma consequência de longa duração do abuso na infância nas mulheres e pode constituir um fator de risco para psicopatologia na idade adulta²⁷. Analisando os mesmos dados utilizando técnicas de regressão múltipla, Heim et al. demonstraram que maus-tratos na infância foram o mais forte preditor de responsividade do ACTH, seguidos por um certo número de eventos de abuso, traumas na idade adulta e depressão⁴⁰. Esses achados indicam que um histórico de abuso na infância *per se* em mulheres está relacionado a uma reatividade aumentada no eixo HPA, que é ampliada quando novos traumas ocorrem na idade adulta²⁷.

Em contraste, um estudo mais recente realizado por Carpenter et al. encontrou que homens e mulheres com histórico de maus-tratos na infância e sem histórico de depressão tiveram respostas diminuídas de cortisol ao TSST⁴¹. Esses achados são consistentes com outros estudos recentes que mostraram respostas atenuadas de cortisol a desafios psicossociais ou neurobiológicos em adultos com histórico de maus-tratos, como discutido abaixo.

2. Estudos sobre as respostas pituitário-adrenais e autonômicas a testes de provocação farmacológica

Os testes de estimulação de HLC e ACTH, derivados da clássica neuroendocrinologia, têm sido utilizados para explorar a disfunção do eixo HPA relacionada à psicopatologia e aos fatores de risco associados. O primeiro avalia a responsividade da pituitária anterior ao HLC, tendo a reatividade diminuída refletido provavelmente uma sub-regulação dos corticotróficos em resposta à estimulação cronicamente aumentada pelos neurônios parvocelulares que contêm HLC, que se originam no núcleo paraventricular (PVN) da eminência média do hipotálamo⁴². O último avalia a responsividade do córtex adrenal ao seu principal hormônio estimulador, i.e., o ACTH⁴³.

Em um estudo sobre mulheres deprimidas e não deprimidas com e sem histórico de maus-tratos na infância, Heim et al. ministraram ambos os testes aos mesmos sujeitos^{42,44}. Eles encontraram que mulheres abusadas sem depressão exibiram respostas aumentadas do ACTH ao HLC, mas ambos os grupos de mulheres deprimidas (com e sem maus-tratos na infância) exibiram uma resposta achatada do ACTH ao HLC, o que é consistente com muitos estudos prévios sobre depressão maior^{45,46}. Mulheres abusadas sem depressão tinham uma resposta menor de cortisol do que outros grupos após o teste de estimulação do ACTH⁴². Estudos laboratoriais sobre estresse precoce utilizando modelos primatas não-humanos demonstraram resultados similares^{47,48}.

Heim et al. levantaram a hipótese de que seus resultados poderiam refletir tanto a sensibilização da pituitária como uma adaptação contrarregulatória da glândula adrenal em mulheres abusadas sem depressão atual. Como o cortisol possui efeitos inibitórios nos sistemas centrais de HLC e noradrenérgicos, uma disponibilidade diminuída relativa de cortisol, como uma consequência de trauma na infância, poderia facilitar a desinibição das respostas centrais de estresse. Ao serem submetidas ao mesmo estresse, tais mulheres

poderiam hiperssecretar repetidamente o HLC, o que resultaria finalmente na diminuição da responsividade do receptor de HLC e sintomas de depressão por meio dos efeitos do HLC nos circuitos extra-hipotalâmicos²⁷.

No entanto, é necessária cautela ao interpretar tais achados, como ressaltado por Carpenter et al., que utilizaram análise de regressão múltipla em um esforço para desentranhar os efeitos da depressão e do estresse precoce nos níveis de HLC no LCE em adultos⁴⁹. Em seus estudos sobre adultos deprimidos e controles normais, eles perceberam que o estresse precoce esteve significativamente relacionado a concentrações de HLC no LCE, mas não à presença de depressão. No entanto, a relação entre o HLC no LCE e o estresse precoce foi complexa: as concentrações de HLC no LCE estiveram negativamente relacionadas (i.e., mais baixas) com a adversidade nos anos perinatais e da pré-adolescência (6-13 anos de idade), mas positivamente relacionadas (i.e., mais altas) ao estresse nos anos pré-escolares (0-5 anos de idade). Esses achados foram interpretados à luz da considerável pesquisa pré-clínica em animais de laboratório, que demonstra que o *timing* da exposição precoce aos estressores é criticamente importante para determinar seus efeitos de longo prazo na neurobiologia e no comportamento.

3. Estudos sobre a sensibilidade do receptor de glicocorticoide (RG) utilizando testes de provocação farmacológica

O hipocortisolismo basal e a hiperssupressão do cortisol após doses baixas de dexametasona têm sido observados tanto em pacientes com TEPT como em mulheres com histórico de estresse precoce e TEPT^{36,50}. Considera-se que esses achados reflitam uma sensibilidade aumentada de RG. O teste combinado dexametasona/HLC (Dex/HLC) foi desenvolvido para possibilitar um exame *in vivo* mais rigoroso da função do RG por meio do aumento da sensibilidade do teste clássico de supressão da dexametasona (TSD)⁵¹. No teste Dex/HLC, o escape de cortisol da supressão induzida pelo HLC reflete a disfunção do controle de feedback do eixo HPA mediado pelos glicocorticóides em condições de impulsão hipotalâmica aumentada.

Heim et al. utilizaram este enfoque para estudar a função do eixo HPA em homens com e sem depressão e abuso na infância⁵². Homens abusados demonstraram respostas de cortisol aumentadas em relação a homens não abusados, independentemente da presença de depressão maior. Respostas aumentadas foram associadas à exposição a abuso sexual e físico e estiveram relacionadas à gravidade do abuso. Seus resultados sugeriram que os maus-tratos na infância estão associados a uma disfunção no controle do feedback do eixo HPA mediado por glicocorticóides em condições estimuladas.

Resultados similares foram relatados em mulheres com transtorno de personalidade borderline. Rinne et al. compararam pacientes com transtorno de personalidade borderline com e sem abuso contínuo na infância e TEPT ou depressão maior comórbidos com controles normais⁵³. Os pacientes borderline que tinham sido cronicamente abusados tinham ACTH e respostas de cortisol aumentadas no teste Dex/HLC; a presença de TEPT atenuou significativamente a resposta do ACTH.

Novamente, no entanto, fatores específicos relacionados à natureza do abuso podem afetar notavelmente os resultados de tais estudos. Carpenter et al. relataram recentemente seus achados com o teste de Dex/HLC em uma grande amostra de 230 adultos sem transtornos maiores do Eixo I⁵⁴. Utilizando um modelo de análise linear geral, os autores testaram um grande número de variáveis potencialmente confundidoras, incluindo idade, gênero,

escolaridade, adversidade socioeconômica na infância, sintomas depressivos e ansiosos atuais, tabagismo, uso de hormônio exógeno (para contracepção ou reposição de estrogênio) e os tipos de maus-tratos. Encontraram que o histórico de relato de abuso emocional na infância esteve associado de forma independente e significativa à resposta diminuída de cortisol ao teste de Dex/HLC, ao passo que abuso físico, abuso sexual, abandono emocional e abandono físico não tiveram efeitos independentes significativos.

Os estudos atualmente disponíveis indicam que ainda resta muito a ser aprendido sobre os diferentes fatores clínicos que afetam a função dos RGs em humanos e como esse processo ocorre. Ao mesmo tempo, estudos pré-clínicos recentes mostraram, mais claramente do que nunca, como a função do RG poderia estar implicada na patogênese da disfunção do eixo HPA em ambientes clínicos. Por exemplo, adversidades precoces em roedores induzem expressão reduzida de RGs no nível epigenômico por meio da indução da metilação do DNA na região promotora do gene RG^{55,56}. Seria lógico esperar que os efeitos disfuncionais de glicocorticóides resultantes disso poderiam contribuir para uma reatividade ao estresse aumentada e promover sintomas de depressão⁵⁷.

Sequelas de longo prazo de estresse precoce: fatores moderadores e mediadores

Como é evidente a partir da discussão precedente, os efeitos últimos de maus-tratos na infância em termos da função do eixo HPA e do desfecho psiquiátrico na idade adulta refletem uma interação complexa de outras condições moderadoras e mediadoras. A elucidação desses fatores e a natureza dessas relações com desfechos na idade adulta é um grande desafio.

Por exemplo, a experiência clínica e a literatura animal pré-clínica sugerem que os eventos precoces no desenvolvimento podem ter um grande impacto na função psicológica e neurobiológica subsequente. Estudamos recentemente 42 bebês prematuros com cerca de 33,3 ± 1,9 semanas de gestação, dos quais 15 foram mantidos em incubadoras por pelo menos duas semanas e 27 foram tratados com o método canguru, no qual o bebê e a mãe mantiveram contato consistente pele-a-pele por meio de bandagens especialmente aplicadas (Mello et al., dados não-publicados). Os grupos não diferiram com relação ao gênero, status socioeconômico, peso no nascimento, idade de gestação ou idade na avaliação. Estabelecemos a hipótese de que o período na incubadora poderia servir como um modelo humano naturalístico da privação materna. A análise da regressão demonstrou que, na idade de seis meses, os bebês que receberam atenção por meio de uma incubadora tinham concentrações de cortisol salivar mais alta ao despertarem e eram mais baixos em comparação aos que receberam o método canguru. Não houve diferenças de peso ou de desenvolvimento cognitivo e psicomotor. Esses resultados são consistentes com estudos com animais de laboratório que demonstram que a privação materna precoce experimental aumenta a atividade do eixo HPA, que poderia, por seu lado, ser um fator de risco para doença psiquiátrica.

De forma similar, eventos tardios na vida no histórico de um indivíduo podem promover risco ou resiliência ao desenvolvimento de psicopatologia. Tyrka et al., quando estudaram respostas de ACTH e cortisol ao teste de Dex/HLC em adultos saudáveis com ou sem histórico de perda parental, encontraram que o primeiro grupo teve respostas de cortisol aumentadas, um efeito que foi particularmente robusto em homens⁵⁸. No entanto, os níveis de atenção parental moderaram o efeito da perda: os indivíduos com deserção parental e níveis muito baixos de cuidado tiveram respostas atenuadas de cortisol. As respostas do ACTH não diferiram entre os grupos.

Finalmente, deve-se observar que os fatores moderadores e mediadores não necessitam ser somente eventos extrínsecos no histórico de um indivíduo, podem ser também intrínsecos. Tyrka et al. utilizaram o TSST e o teste Dex/HLC para avaliar os efeitos do temperamento no eixo HPA em adultos saudáveis sem psicopatologia significativa^{59,60}. Encontraram que, tanto nos testes de estresse psicossocial como nos de desafio farmacológico, aqueles com temperamento inibido (baixo comportamento de busca de novidades) tiveram maiores respostas de cortisol em comparação àqueles com alto comportamento de busca de novidades.

O eixo HPA e a genética

Se a função do eixo HPA pode ser afetada por uma característica individual como o temperamento, que, por si só, reflete de forma complexa os fatores constitucionais e de experiências precoces, deve ser óbvio que as influências genéticas no eixo HPA têm probabilidade de ser significativas. Demonstrações empíricas de tais influências em humanos começaram a aparecer. Por exemplo, Baghai et al. demonstraram que o polimorfismo de inserção/deleção no gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) alterou significativamente a resposta de cortisol ao teste de Dex/HLC em pacientes com depressão maior, e os homozigotos para inserção apresentam maiores respostas de cortisol do que os homozigotos para deleção; as diferenças não eram mais evidentes após um tratamento antidepressivo bem sucedido⁶¹. Similarmente, Wust et al. demonstraram que os polimorfismos no gene do RG determinaram a resposta de cortisol tanto ao teste farmacológico provocativo como ao estresse psicossocial, medido pelo TSST⁶².

A genética e as sequelas de longo prazo do estresse precoce

Os estudos contemporâneos sobre a interação entre a genética e o estresse têm sido profundamente influenciados pelos achados de Caspi et al., que estudaram um polimorfismo funcional na região promotora do gene transportador de serotonina (5-HTTLPR) em uma amostra de 847 crianças que foram acompanhadas prospectivamente entre as idades de 3 a 26 anos⁶³. Os indivíduos com uma ou mais cópias do alelo curto do polimorfismo tiveram maior probabilidade de desenvolver depressão e sintomas relacionados em resposta a eventos de vida estressantes do que indivíduos que eram homozigotos para o alelo longo. Esse estudo foi uma das mais convincentes demonstrações empíricas até hoje sobre a interação gene meio-ambiente na patogênese de doença psiquiátrica. Kaufman et al. estenderam esses achados a crianças maltratadas, demonstrando que baixo suporte social e o alelo curto do polimorfismo 5-HTTLPR interagem mutuamente para ocasionar o maior risco de depressão⁶⁴.

Barr et al. enfocaram a interação da genética e do estresse precoce na modulação da função do eixo HPA em um estudo de resposta de ACTH e de cortisol ao estresse em macacos rhesus⁶⁵. Encontraram que o genótipo do polimorfismo rh5-HTTLPR (que é ortólogo ao polimorfismo 5-HTTLPR em humanos) e a condição de criação influenciaram de forma independente as respostas do eixo HPA ao estresse. Além disso, a criação, o genótipo rh5-HTTLPR e o gênero interagiram mutuamente: condições adversas de criação e o alelo curto rh5-HTTLPR resultaram em menores respostas de cortisol ao estresse em mulheres, mas não em homens. Mais recentemente, Bradley et al. estenderam este trabalho aos genes que controlam diretamente a função do eixo HPA, demonstrando que o abuso relatado na infância interage com os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) no gene receptor de tipo I do HLC, possibilitando então a predição de sintomas depressivos na idade adulta⁶⁶.

Estudos pré-clínicos animadores começaram a elucidar a base molecular de tais achados, mostrando que os fatores ambientais são realmente capazes de alterar a expressão gênica. Isso reflete avanços recentes no campo da epigenética, o estudo de como as diferenças no fenótipo e na expressão gênica podem ser causadas pelas alterações no empacotamento do cromossomo ou da cromatina (em oposição a alterações na sequência do DNA). Há evidências emergentes de que tais alterações podem permanecer estáveis entre as divisões celulares, e poderiam apresentar herança transgeracional.

Em sua revisão sobre o papel da epigenética nos transtornos psiquiátricos, Tsankova et al. ilustraram o significado de tais achados provendo o exemplo do BDNF. Esta proteína tem sido extensamente implicada na fisiopatologia da depressão e no mecanismo de ação dos tratamentos antidepressivos e trabalhos recentes têm focado na regulação de seu gene, o *bdnf*⁶⁷. Estudos utilizando um modelo animal de depressão (derrota crônica) demonstraram que, em um ambiente controlado sem estresse, a cromatina do *bdnf* demonstra acetilação moderada das histonas H3 e nenhuma dimetilação de histonas H3-K27. Nesse estado, a histona deacetilase 5 (HDAC5) reprime a ativação desnecessária do BDNF e mantém o equilíbrio da cromatina. O estresse da derrota crônica induz a dimetilação da histona H3-K27, resultando em um estado de cromatina “fechada” nos promotores de *bdnf* e repressão na expressão transcrita do *bdnf*. O tratamento com imipramina após o estresse de derrota reduz a expressão gênica de *Hdac5* e aumenta a acetilação de H3, “reabrindo” o estado reprimido de cromatina e reativando a atividade de transcrição do gene *bdnf*. Em outras palavras, um fator vivencial (estresse de derrota crônica) altera a função do BDNF por meio da modificação física do seu gene, um efeito que pode, por seu lado, ser revertido pelo tratamento antidepressivo.

Determinantes da função do eixo HPA após um estresse precoce na vida

Para fazer uma revisão é essencial reconhecer que, ainda que os efeitos do estresse precoce no eixo HPA sejam hoje em dia bem documentados, tais efeitos não podem ser pensados em termos simplistas ou bivariados. Pelo contrário, a compreensão desses efeitos requer que um amplo leque de fatores que possa exercer sua influência por meio do estressor, o eixo HPA, ou a interação de ambos seja sistematicamente considerado.

Por exemplo, acima, consideramos evidências de que o *timing* do estressor possa ter importância, em que uma função atenuada do HPA apareça após estressores pré-escolares e que uma função aumentada apareça após estresse na pré-adolescência^{68,69}. A natureza do estressor é relevante, e alguns estudos sugerem a reatividade aumentada do HPA após abuso físico ou sexual precoce ou perda parental, mas uma reatividade diminuída após abuso emocional. Ao mesmo tempo, esses efeitos podem ser moderados ou mediados por outros fatores, tais como deserção parental ou criação negligente (reatividade decrescente), temperamento inibido (reatividade crescente) ou maior idade (reatividade decrescente). Condições psiquiátricas comórbidas, estressores recentes e vulnerabilidade genética também impactam claramente a responsividade do eixo HPA.

Esses fatores são todos, evidentemente, extrínsecos ao eixo HPA propriamente dito. Achados divergentes entre os estudos e inclusive nos próprios estudos ressaltaram o fato de que a forma em que a “função do eixo HPA” é avaliada depende de quais parâmetros específicos são avaliados. Tais parâmetros incluem o

tecido que é submetido ao teste (e.g., cérebro, LCE, sangue, saliva, linfócitos), a substância bioquímica que está sendo medida (e.g., mRNA, receptores, HLC, ACTH, cortisol), o método experimental empregado (e.g., basal x provocativo [e.g., TSST, Dex/HLC]), e o índice utilizado para a análise (e.g., pico de alteração, recuperação, área sob a curva [AUC]).

Conclusão

O risco de psicopatologia em adultos está relacionado a uma complexa interação entre múltiplos fatores vivenciais: pré-natal, perinatal, ambiental passado e ambiental atual. Genes específicos dão suscetibilidade a certos tipos de fatores vivenciais que podem levar a ou modular a disfunção do eixo HPA e o

risco psicopatológico/de psicopatologia. A resposta do eixo HPA ao estresse pode ser pensada como um espelho da resposta do organismo ao estresse: respostas agudas são geralmente adaptativas, mas respostas excessivas ou prolongadas podem levar a efeitos deletérios. Esses efeitos deletérios, que podem não ser clinicamente óbvios, têm o potencial de servir como marcadores endofenotípicos de suscetibilidade à doença. Estresse precoce na vida em roedores, primatas não-humanos e humanos (incluindo maus-tratos na infância) altera a função do eixo HPA e o comportamento, mas o padrão específico da disfunção do eixo HPA e provavelmente a natureza da psicopatologia adulta são reflexos tanto das características do estressor como de uma matriz de fatores modificadores.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro ³
Marcelo F. Mello	UNIFESP	FAPESP** CNPq**	Eli Lilly Janssen Cilag Servier Boeringher Ingelheim Bristol Myers Squibb	Eli Lilly* Roche* Pfizer*	-	-	Libbs* Torrent* Lundbeck'
Linda L. Carpenter	Warren Alpert Medical School	NIMH** US Department of the Interior** US Department of Defense**	AstraZeneca* Spears*	Cyberonics**	-	Cyberonics Neuronetics* Novartis* Wyeth*	-
Audrey R. Tyrka	Warren Alpert Medical School	NIMH** US Department of the Interior** US Department of Defense**	-	-	-	-	-
Alvaro A. Faria	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Andréa Feijó Mello	UNIFESP	CNPq*	Servier**	AstraZeneca**	-	-	Libbs*
Lawrence H. Price	Warren Alpert Medical School	NIMH** US Department of the Interior** US Department of Defense**	-	Jazz Pharmaceutical**	-	Gerson Lehrman** Wiley** Springer** Lundbeck**	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; NIMH = National Institute of Mental Health.

Para mais informações, ver Instruções aos autores.

Referências

- Cohen P, Brown J, Smaile E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. *Dev Psychopathol.* 2001;13(4):981-99.
- Allen B. An analysis of the impact of diverse forms of childhood psychological maltreatment on emotional adjustment in early adulthood. *Child Maltreat.* 2008;13(3):307-12.
- Collishaw S, Pickles A, Messer J, Rutter M, Shearer C, Maughan B. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence from a community sample. *Child Abuse Negl.* 2007;31(3):211-29.
- Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet.* 2009;373(9657):68-81.
- Lansford JE, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Crozier J, Kaplow J. A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(8):824-30.
- Manly JT, Kim JE, Rogosch FA, Cicchetti D. Dimensions of child maltreatment and children's adjustment: contributions of developmental timing and subtype. *Dev Psychopathol.* 2001;13(4):759-82.
- Thornberry TP, Ireland TO, Smith CA. The importance of timing: the varying impact of childhood and adolescent maltreatment on multiple problem outcomes. *Dev Psychopathol.* 2001;13(4):957-79.
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse Negl.* 2008;32(6):607-19.

9. Herrenkohl EC, Herrenkohl RC, Rupert LJ, Egolf BP, Lutz JG. Risk factors for behavioral dysfunction: the relative impact of maltreatment, SES, physical health problems, cognitive ability, and quality of parent-child interaction. *Child Abuse Negl.* 1995;19(2):191-203.
10. Banyard VL, Williams LM, Siegel JA. The long-term mental health consequences of child sexual abuse: an exploratory study of the impact of multiple traumas in a sample of women. *J Trauma Stress.* 2001;14(4):697-715.
11. Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(12):1490-6.
12. Johnson JG, Cohen P, Smailes EM, Skodol AE, Brown J, Oldham JM. Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Compr Psychiatry.* 2001;42(1):16-23.
13. Noll JG, Trickett PK, Susman EJ, Putnam FW. Sleep disturbances and childhood sexual abuse. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(5):469-80.
14. Widom CS, White HR, Czaja SJ, Marmorstein NR. Long-term effects of child abuse and neglect on alcohol use and excessive drinking in middle adulthood. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007;68(3):317-26.
15. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):49-56.
16. Andrews GC, Slade J, Issakidis T, Swanston H. *Child sexual abuse. Comparative quantification of health risks.* Geneva: WHO; 2004.
17. Widom C. *Childhood victimization: early adversity and subsequent psychopathology*, in *Adversity, stress, and psychopathology*. In: Dohrenwend B, editor. New York: Oxford University Press; 1998. p.81-95.
18. Tarquis N. Neurobiological hypothesis relating to connections between psychopathy and childhood maltreatment. *Encephale.* 2006;32(3 Pt 1):377-84.
19. Tyrka AR, Wyche MC, Kelly MM, Price LH, Carpenter LL. Childhood maltreatment and adult personality disorder symptoms: influence of maltreatment type. *Psychiatry Res.* 2009;165(3):281-7.
20. Smyth JM, Heron KE, Wonderlich SA, Crosby RD, Thompson KM. The influence of reported trauma and adverse events on eating disturbance in young adults. *Int J Eat Disord.* 2008;41(3):195-202.
21. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(2):312-9.
22. Grassi-Oliveira R, Stein LM. Childhood maltreatment associated with PTSD and emotional distress in low-income adults: the burden of neglect. *Child Abuse Negl.* 2008;32(12):1089-94.
23. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338(3):171-9.
24. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993;153(18):2093-101.
25. Nemeroff CB. New vistas in neuropeptide research in neuropsychiatry: focus on corticotropin-releasing factor. *Neuropsychopharmacology.* 1992;6(2):69-75.
26. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev.* 1991;43(4):425-73.
27. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(6):693-710.
28. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999;160(1):1-12.
29. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34(1):13-25.
30. Mello AA, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25(4):231-8.
31. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(2):137-51.
32. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Scupin I, Reiser M, Maller HJ, Meisenzahl EM. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(10):1156-65.
33. Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kalezhan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):755-60.
34. Oquendo MA, Echavarría G, Galfalvy HC, Grunebaum MF, Burke A, Barrera A, Cooper TB, Malone KM, John Mann J. Lower cortisol levels in depressed patients with comorbid post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(3):591-8.
35. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry.* 1999;4(2):182-8.
36. Yehuda R, Yang RK, Buchsbaum MS, Golier JA. Alterations in cortisol negative feedback inhibition as examined using the ACTH response to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(4):447-51.
37. Ruiz J, Barbosa Neto J, Schoedl AF, Mello MF. Psychoneuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Supl1):7-12.
38. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology.* 1993;28(1-2):76-81.
39. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA.* 2000;284(5):592-7.
40. Heim C, Newport DJ, Wagner D, Wilcox MM, Miller AH, Nemeroff CB. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety.* 2002;15(3):117-25.
41. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH. Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry.* 2007;62(10):1080-7.
42. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):575-81.
43. Heim C, Ehler U. Pharmakologische Provokationstests zur Einschätzung der neuroendokrinen Funktion. In: Kirschbaum C, Hellhammer DH, editor. *Enzyklopa die der Psychologie.* Hogrefe: Göttingen; 1999. p.307-59.
44. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49(12):1023-39.
45. Gold PW, Chrousos G, Kellner C, Post R, Roy A, Augerinos P, Schulte H, Oldfield E, Loriaux DL. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry.* 1984;141(5):619-27.
46. Holsboer F, Antonijevic I, Murck H, Kuenzel H, Steiger A. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med.* 1984;311(17):1127.
47. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, Nemeroff CB. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(4):1619-23.
48. Dettling AC, Feldon J, Pryce CR. Early deprivation and behavioral and physiological responses to social separation/novelty in the marmoset. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;73(1):259-69.
49. Carpenter LL, Tyrka AR, McDougale CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(4):777-84.
50. Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):10-20.
51. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* 1994;28(4):341-56.
52. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men

- with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):398-405.
53. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry*. 2002;52(11):1102-12.
 54. Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry*. 2009;66(1):69-75.
 55. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7(8):847-54.
 56. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(2):103-23.
 57. Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(4):423-47.
 58. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW, Carpenter LL. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry*. 2008;63(12):1147-54.
 59. Tyrka AR, Mello AF, Mello MF, Gagne GG, Grover KE, Anderson GM, Price LH, Carpenter LL. Temperament and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1036-45.
 60. Tyrka AR, Wier LM, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH, Carpenter LL. Temperament and response to the Trier Social Stress Test. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(5):395-402.
 61. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R, Eser D, Oezer S, Bondy B, Rupprecht R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci Lett*. 2002;328(3):299-303.
 62. Wust S, Van Rossum EF, Federenko IS, Koper JW, Kumsta R, Hellhammer DH. Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):565-73.
 63. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
 64. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17316-21.
 65. Barr CS, Newman TK, Schwandt M, Shannon C, Dvoskin RL, Lindell SG, Taubman J, Thompson B, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD. Sexual dichotomy of an interaction between early adversity and the serotonin transporter gene promoter variant in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(33):12358-63.
 66. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):190-200.
 67. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(5):355-67.
 68. Maercker A, Michael T, Fehm L, Becker ES, Margraf J. Age of traumatisation as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *Br J Psychiatry*. 2004;184:482-7.
 69. Tyrka AR, Wier LM, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH, Carpenter LL. Temperament and cortisol response to the DEX/CRH test in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(Suppl):S213.