

Evolucionismo e genética do transtorno de estresse pós-traumático*

Evolutionism and genetics of posttraumatic stress disorder

Nina Leão Marques Valente^I; Jose Paulo Fiks^{II}; Homero Vallada^{III}; Marcelo Feijó de Mello^{IV}

^IMestre. Doutoranda, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

^{II}Doutor. Pós-doutorando, Departamento de Psiquiatria, UNIFESP.

^{III}Pós-doutorado. Coordenador, Programa de Genética e Farmacogenética, Instituto de Psiquiatria, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (SP), São Paulo, SP.

^{IV}Pós-doutorado. Professor afiliado, Departamento de Psiquiatria, UNIFESP.

[Endereço para correspondência](#)

Rev Psiquiatr RS. 2008; 30(1 Supl).

RESUMO

Os autores discutem, a partir do conceito evolutivo, como a resposta de estresse, nas suas possibilidades de fuga e luta e de imobilidade tônica, pode levar a uma nova compreensão etiológica do transtorno de estresse pós-traumático. Através da análise dos agrupamentos de sintomas desse diagnóstico - revivência, evitação e hiperexcitação -, procuram correlacionar os achados neurobiológicos e evolutivos. As descobertas atuais sobre a genética do transtorno de estresse pós-traumático são resumidas e colocadas nessa perspectiva evolutiva, dentro de conceitos que possibilitam o entendimento da interação gene/ambiente, como a epigenética. Propõem que a pesquisa dos fatores de risco do transtorno de estresse pós-traumático deva ser investigada do ponto de vista fatorial, onde a somatória destes aumenta o risco de desenvolvimento do quadro, não sendo possível a procura da causa do transtorno de forma única. A pesquisa de genes candidatos no transtorno de estresse pós-traumático deve levar em consideração todos os sistemas associados aos processos de respostas ao estresse, sistemas dos eixos hipotálamo-hipofisário-adrenal e simpático, mecanismos de aprendizado, formação de

memórias declarativas, de extinção e esquecimento, da neurogênese e da apoptose, que envolvem vários sistemas de neurotransmissores, neuropeptídeos e neuro-hormônios.

Descritores: Evolução, genética, transtorno de estresse pós-traumático, neurobiologia.

ABSTRACT

The authors discuss, from the evolutionary concept, how flight and fight responses and tonic immobility can lead to a new understanding of posttraumatic stress disorder. Through the analysis of symptom clusters (revivals, avoidance and hyperexcitation), neurobiological and evolutionary findings are correlated. The current discoveries on posttraumatic stress disorder genetics are summarized and analyzed in this evolutionary perspective, using concepts to understand the gene-environment interaction, such as epigenetic. The proposal is that the research of susceptibility factors in posttraumatic stress disorder must be investigated from the factorial point of view, where their interactions increase the risk of developing the disorder, preventing a unique search of the cause of this disorder. The research of candidate genes in posttraumatic stress disorder must take into consideration all the systems associated with processes of stress response, such as the hypothalamus-pituitary-adrenal and sympathetic axes, mechanisms of learning, formation and extinguishing of declarative memories, neurogenesis and apoptosis, which involve many systems of neurotransmitters, neuropeptides and neurohormones.

Keywords: Evolution, genetics, posttraumatic stress disorders, neurobiology.

INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) foi reconhecido como uma categoria diagnóstica em 1980, no Manual de Estatística e Diagnóstico da Associação Psiquiátrica Americana em sua terceira edição (DSM-III)¹. Apesar de controverso², o diagnóstico do TEPT tornou-se importante para a teoria psiquiátrica, por retomar a importância do trauma psíquico como um agente etiológico. De fato, o TEPT não pode ser diagnosticado sem a presença de um evento traumático na história do paciente³. Este diagnóstico permite investigações das interações entre meio ambiente e cérebro.

A maioria das pessoas que experimentarem um evento traumático em suas vidas não desenvolverá um TEPT ou outro transtorno mental. Respostas emocionais e neurobiológicas aos estressores parecem apresentar variações individuais.

Estudos epidemiológicos mostram diferenças em relação a gênero e tipos de trauma. Abusos sexuais são mais comuns em mulheres, enquanto agressões, acidentes e ameaças envolvendo armas de fogo são mais frequentes em homens. Além disso, mesmo quando submetidas a um trauma semelhante ao do homem, mulheres têm aproximadamente duas vezes mais risco de desenvolver sintomas de TEPT. Nesse caso, seus sintomas são mais persistentes do que nos homens⁴.

O interesse pelo estudo do TEPT é plenamente justificável numa sociedade cujos níveis de violência encontram-se tão elevados. Esse diagnóstico endossa a noção de que o indivíduo existe num contexto ambiental único, através de uma interação contínua e recíproca.

O objetivo desse trabalho é desenvolver uma discussão acerca de aspectos evolucionistas da resposta de luta e fuga e as possíveis relações com a sintomatologia do TEPT, a partir de uma revisão crítica. Pretendemos explorar os vários sistemas envolvidos na sua neurobiologia, assim como os efeitos do ambiente no organismo e os avanços genéticos obtidos até o presente momento na elucidação do papel dos genes na produção dos sintomas.

Realizamos uma revisão da literatura utilizando o MEDLINE/PubMed, com o uso das palavras-chave: *evolution; genetics; stress disorders, post traumatic; neurobiology*. Após pesquisa, leitura e comparação das publicações selecionadas, sucedeu-se a sistematização dos resultados que serão apresentados de forma crítica. Levantamos hipóteses sob a luz do evolucionismo, correlacionando os sintomas de revivescência, hiperexcitação e esquiva com as teorias evolucionistas e, posteriormente, apresentamos resumidamente os achados genéticos relacionados ao TEPT. Por tratar-se de um artigo de caráter exploratório, não deve ser considerado uma revisão de evidências sobre neurobiologia ou genética do TEPT.

Psiquiatria evolutiva e estresse

O estresse pode ser considerado um estado de excitação em resposta a um estressor caracterizado por mudanças biopsicológicas que trazem conseqüências positivas ou negativas para a adaptação, ajustamento e bem-estar. Como em todas as espécies, os humanos herdaram sistemas biológicos complexos aos estressores ambientais e internos^{5,6}.

Na perspectiva evolutiva, a reação primária ao estresse ambiental em mamíferos é o que Canon descreveu como a de fuga ou luta. Essa resposta é um processo biossocial que, quando colocado em relações socioculturais, produz conseqüências adaptativas e mal-adaptativas⁷. Pode-se dizer que os sistemas emocionais e motivacionais evoluíram para os organismos subsistirem em seu ambiente natural.

Hans Selye⁸ conceituou a resposta ao estresse em três estágios, que chamou de "síndrome geral de adaptação": o primeiro seria o de alerta, no qual o estressor leva o organismo a um estado de prontidão para lutar, fugir ou congelar. O organismo não consegue sustentar esse nível de excitação e passa a um segundo estágio, que seria o estado de resistência, no qual tenta ajustar-se ao estressor, mobilizando vários recursos psicológicos, biológicos e sociais. Finalmente, se a duração do estresse é suficientemente longa, o organismo entra no terceiro estágio, de exaustão. Esgotados os recursos, torna-se disfuncional ou colapsa devido ao que Selye chamou de exaustão adrenal.

Estes padrões autonômicos e somáticos têm grande variação, mas podem ser organizados em duas amplas classes:

- 1) Imobilidade defensiva (congelamento, medo, vigilância), na qual o organismo é passivo, mas preparado para responder ativamente a estímulos subseqüentes;
- 2) Ação defensiva, variações da luta/fuga que são as reações diretas ao agressor ou ataque iminente.

Estes podem ser os estágios na reação normal dos mamíferos com uma atenção dominante, quando a ameaça é mais remota, mas dando espaço a uma ação na iminência de um evento aversivo⁹.

Esse modelo permanece ainda como a nossa base de entendimento do estresse, porém até pouco tempo o segundo estágio era concebido como um processo de resistência que, se bem sucedido, traria o organismo para o seu estado pré-estresse. Atualmente, entende-se que esse estágio traz sempre formas de adaptação ao ambiente, o que leva o indivíduo a uma transformação do ponto de vista biológico, assim como psicológico. Essas transformações ocorreriam em níveis endócrinos

e neuronais. Assim, ocorre com a resposta do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) em indivíduos submetidos ao estresse crônico: estudos iniciais indicavam que os níveis de cortisol seriam elevados nesses indivíduos, uma vez que constantemente submetidos a estresse. O que se observa, no entanto, é que os níveis de cortisol apresentam-se baixos nesses indivíduos, indicando que seria resultado de adaptação crônica ao estresse. A idéia é de que, por uma razão desconhecida, o estresse permanece constante mesmo quando o estressor não se encontra mais presente⁷.

O estresse tem sido cada vez mais associado com suas conseqüências atípicas. A visão leiga predominante é de que o estresse é anormal e prejudicial ao organismo. No entanto, o estresse existe por proporcionar uma vantagem seletiva. A ativação do eixo HHA aumenta a glicogênese e a entrada de glicose nas células, mudanças que são úteis em situações em que energia é utilizada. Em resumo, a ativação provocada pelo estresse ajusta o metabolismo para reações rápidas. A permanência do estressor e da reação a este pode gerar uma patologia¹⁰.

Habitualmente, reagimos com formas diferentes ao lidar com os distintos tipos de estresse. Estratégias ativas (confronto, luta e fuga) são usualmente desencadeadas na presença de um estressor ou ameaça controlável ou passível de escape, enquanto que as estratégias passivas (imobilidade) são ativadas se o estressor é incontrolável ou sem possibilidade de escape. Estudos anatômicos sugerem que diferentes vias neurais mediam respostas emocionais passivas e ativas¹¹. As estratégias ativas implicam um aumento da atividade sensorio-motora, vigilância e hiperreatividade. Também ocorrem mudanças circulatórias que incluem aumento da pressão arterial, taquicardia e alterações na perfusão periférica para facilitar redistribuição do sangue em leitos vasculares com maiores necessidades metabólicas. Em contraste, as estratégias passivas normalmente evocam táticas de conservação, caracterizadas por atividade somatomotora reduzida (imobilidade), redução da vigilância, da reatividade, diminuição da pressão arterial e bradicardia. Por outro lado, uma resposta secundária, com um período de passividade que promove a recuperação, pode seguir-se a um episódio de resposta ativa que lidou com sucesso com um estressor¹².

As interpretações são reduzidas a simples ações em organismos primitivos, muitas vezes exibidas de forma espontânea, ou seja, não são induzidas por nenhum sinal externo. De acordo com a física e a química, a atividade de um organismo é predeterminada em sua estrutura, mas isso seria apenas parte de uma resposta. Por que os organismos apresentam essa estrutura específica? Ação e estrutura fariam parte da mesma organização, e a explicação para a origem da organização viria da teoria da evolução¹³.

Evolutivamente, na ausência de um mecanismo cognitivo, o aprendizado automático, após uma única exposição a uma ameaça, conferia uma maior sobrevivência e, com a evolução do cérebro, uma segunda via cortical foi desenvolvida para o processamento de memórias traumáticas. É possível que a sincronidade entre essas vias filogeneticamente distintas possa estar perdida naqueles indivíduos vulneráveis a estresse extremo⁶.

Psiquiatras evolucionistas começam a concordar que parte da atividade mental humana é direcionada por sistemas cerebrais emocionais e motivacionais remotos, que seriam compartilhados com outros animais¹⁴. O medo é presente em todos os mamíferos no grupo das respostas primitivas. Assim, parece atraente abordar aqui algumas das teorias evolutivas relacionadas ao circuito de medo e ansiedade, que poderiam auxiliar no entendimento do TEPT.

Uma forma interessante de abordar as teorias advindas da psiquiatria evolutiva e estresse, particularmente no TEPT, seria através dos agrupamentos de sintomas do critério diagnóstico deste: revivescência, esquiva e hiperexcitação.

Revivescência

Como o TEPT é desencadeado após severa ameaça à vida e integridade física, é presumível que a reação envolva mecanismos neuronais associados com a sobrevivência das espécies. Uma teoria evolutiva do aprendizado seria a de que a revivência apresentada no quadro seria interpretada como uma forma desenvolvida para armazenar, de forma mais eficiente, uma experiência diante de uma ameaça, uma vez que a repetição da cena traumática proporcionaria uma maior consolidação na memória de dados. Estes seriam úteis no desencadeamento de uma resposta rápida diante de uma possível ameaça. Dessa forma, indivíduos com essa capacidade teriam maior chance de sobrevivência num ambiente estranho⁶.

Reexperimantar o trauma na forma de flashbacks (recorrências mnêmicas) parece diferente das memórias autobiográficas. Os flashbacks ocorrem espontaneamente, são desencadeados automaticamente por estímulos internos ou externos e estão sob um controle limitado, isto é, os flashbacks contêm mais componentes perceptuais do que memórias comuns e são freqüentemente descritos como excepcionalmente claros e vívidos¹⁵.

Os estudos de neuroimagem funcional revelaram uma hiperatividade dos núcleos amigdalóides e uma diminuição da atividade no córtex medial pré-frontal e giro anterior do cíngulo¹⁶. Esses achados são compatíveis com a hipótese da reverberação mnêmica (hiperativação límbica e temporal, hiperativação pré-frontal e do hipocampo).

As representações mnêmicas persistem, como se elas fossem presentes (recorrências mnêmicas), muitas vezes com concorrentes somáticos (hipervigilância). O sujeito vive como se o trauma estivesse ocorrendo a cada minuto e precisa evitar este com esforço (evitação).

A reverberação mnêmica cria uma confusão entre realidade e imaginário. O indivíduo perde a noção de realidade¹⁷. A apreensão da realidade e do presente é distorcida pela percepção e a ação¹⁷. A capacidade de perceber a realidade pressupõe um funcionamento mental saudável. Uma disfunção desse mecanismo pode levar à reverberação mnêmica, idéias de incapacidade, insuficiência e angústia¹⁸.

A exposição a um estímulo condicionado, seguido por um estímulo incondicionado (ex.: choque), desencadeia uma resposta de medo em diferentes animais; porém, se o estímulo condicionado não é seguido desse estímulo incondicionado, o animal passa a percebê-lo como não ameaçador e, portanto, extingue a resposta de medo.

A extinção seria um processo de aprendizado, e não de esquecimento. Este esquecimento implicaria no enfraquecimento da memória do medo, porém sabe-se que ela pode ser mantida por toda a vida, podendo ser renovada ou reinstalada diante da presença do estímulo ameaçador¹⁹. Um dos fatores de vulnerabilidade ao TEPT pode ser uma história pregressa de trauma na infância, e a reexposição a um evento traumático mesmo após a extinção provoca o surgimento de sintomatologia de TEPT. A extinção tem, portanto, um papel adaptativo que nos impede de insistir na realização de comportamentos (ou pensamentos) que já não se conectam mais à realidade²⁰.

A superação do medo envolve a aquisição de representações completamente novas, que podem, sob certas circunstâncias, inibir a ativação das memórias originais, que se encontram intactas. Os indivíduos (e animais) aprendem em um novo contexto, cujo estímulo condicionado não apresenta mais um sinal de perigo, criando novas memórias correspondentes a essa experiência¹⁵. Alguns transtornos mentais são caracterizados pela resistência a extinguir reações emocionais aprendidas com estímulos ansiogênicos, freqüentemente evitando situações com o potencial de induzir a extinção¹⁹.

A elaboração e a incorporação da experiência ao self (que passa a fazer parte de nossa história) faz com que as experiências não sejam mais presentes; tornam-se passado, "memórias", nas várias lembranças com um significado emocional. Esquecemo-nos dos detalhes, mas nos lembramos que foi um momento muito dramático. Os detalhes do evento vão se apagando, mas não as emoções²¹.

Estudos indicam que, no TEPT, o acesso automático a informações relacionadas ao trauma está alterado, consistindo numa resposta fisiológica e emocional intensa. Esse ingresso é mais significativamente relacionado ao TEPT do que a uma história de exposição a trauma. Um "processamento" adequado do trauma (recuperação) é considerado como consequência da integração de informações referentes ao trauma dentro de modelos pré-existentes. A ativação da rede do trauma pode levar a uma excessiva excitação. Isso é freqüentemente evitado, impedindo a integração de informações relativas ao trauma em modelos pré-existentes²².

Quando a memória é de tipo aversivo ou envolve emoções, um grau de alerta muito grande ou algum grau de estresse, entram em jogo duas estruturas cerebrais adicionais: a amígdala, que está no próprio lobo temporal, perto do hipocampo, com conexões bidirecionais com o mesmo; e a região corticomedial do córtex pré-frontal, que possivelmente supre ou complementa as funções da amígdala. O hipocampo efetua uma série de processos bioquímicos que eventualmente servem para fortalecer suas conexões com outras estruturas. Isso é feito através do subiculum e do córtex entorrinal. Dependendo do tipo de memória, a via envolverá, mais tarde, o córtex parietal associativo²³. Isso está bem demonstrado, e há boa evidência para estabelecer que, em outros tipos de memória, possam chegar a intervir os córtices associativos frontal, occipital e temporal^{24,25}.

Num evento traumático, o sistema nervoso autônomo responde rapidamente com a produção de noradrenalina. Isso pode fortalecer os traços de memória e aumentar o condicionamento de medo. A recuperação de memórias traumáticas é acompanhada de aumento dos níveis adrenérgicos, favorecendo a perpetuação das mesmas. Isso pode contribuir para a intensidade das memórias intrusivas e reações condicionadas, como a resposta de sobressalto em pacientes com TEPT. Disfunções no córtex pré-frontal medial, estrutura que normalmente inibe a ativação da amígdala, podem contribuir para a exacerbação das memórias intrusivas²².

Esquiva

Como argumenta Bracha²⁶, desde a proposta da resposta ao estresse de Canon, o medo demonstrou ser composto de quatro estágios seqüenciais diante de uma ameaça crescente. Inicia-se por uma resposta de congelamento; um momento de "pare, olhe e escute" associado ao medo com claras vantagens. Os etólogos argumentam que o congelamento auxilia a não detecção por um predador, uma vez que os mamíferos carnívoros são dotados de percepção aguçada ao movimento. A imobilidade tônica é presente em todos os mamíferos e é útil quando um organismo lento e vulnerável torna-se exposto a uma situação de ameaça à vida envolvendo um predador grande e com melhor mobilidade. Essa resposta pode aumentar a sobrevivência quando o predador percebe que a presa está morta, possibilitando uma alternativa de fuga. É também uma resposta que pode ser adaptativa em humanos, quando não há possibilidade de escapar ou vencer uma luta.

Outra resposta de medo pode ser concebida dentro da perspectiva evolutiva: o desmaio como reação de medo é considerado por Bracha²⁷ como uma resposta evolutiva. Segundo o autor, a resposta de perda de consciência teria sua origem numa época remota (paleolítica), em que um encontro com "um estranho portando um objeto cortante" era consistentemente associado à ameaça de vida. Como resposta, um aumento do tônus vagal com consequente desmaio teria um papel importante na sobrevivência, uma resposta que teria sido transmitida geneticamente entre as gerações.

Esse tipo de resposta, no entanto, parece mal adaptativa no TEPT, pois os comportamentos de evitação são frequentemente preditores de morbidade pós-traumática¹¹.

Hiperexcitação

O mecanismo adaptativo de condicionamento do medo permite que um indivíduo distinga entre um estímulo seguro ou ameaçador e responda de acordo com essa percepção. A resposta de medo intenso em pacientes com TEPT, independente do contexto, sugere um comprometimento entre a capacidade de integrar contexto e conteúdo do estímulo, mostrando como o condicionamento do medo perde completamente a sua função adaptativa. A resposta ao estresse pode ser considerada adaptativa, quando implica uma resposta que propicia sobrevivência, e mal-adaptativa, quando ameaça a saúde do organismo.

Segundo Nesse²⁸, nossa capacidade de sofrimento emocional seria também um produto da seleção natural, partindo do princípio de que a ansiedade é útil para as reações de defesa. Nesse argumenta que a síndrome do pânico seria uma reação de luta e fuga que surge diante de um falso alarme. Num ambiente perigoso, diz, o corpo ajusta o limiar de ansiedade para baixo, como para proteger-se, mas, de alguma forma, deixa de distinguir uma ameaça real de uma ilusória. Para nossos ancestrais, a habilidade de fuga ao pequeno sinal de perigo seria crucial.

A resposta de medo é regulada do ponto de vista biológico pelo eixo HHA, tendo seu início de resposta em outras estruturas cerebrais sensíveis aos perigos que ameaçam a homeostase do organismo. Estas, por sua vez, farão conexões direta ou indiretamente com o hipotálamo. Entre essas estruturas, temos o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala. Essa resposta ao estresse tem duas vias principais de ação: uma delas mais primitiva e outra mais evoluída, chamadas de via inferior (passando pelo tálamo e amígdala) e via superior (que passa pelo tálamo, para o neocórtex e, a seguir, para a amígdala), respectivamente. A diferença entre elas seria o caminho percorrido pelo estímulo de percepção de perigo, a mais primitiva, permitindo uma resposta de luta e fuga rígida, mas rápida e eficiente. A segunda via seria mais elaborada, passando pelo córtex, possivelmente afetada pelo aprendizado, assim como pelas respostas inatas e herdadas de medo. Como o ambiente humano se tornou mais complexo pelo aprendizado e a criação de sistemas socioculturais complexos, o indivíduo teria desenvolvido uma resposta ao estresse pela via superior (através do neocórtex), um caminho onde fatores ambientais mais complexos são considerados⁷.

Enquanto temos a capacidade de responder racionalmente aos estressores, por razões evolutivas estamos predispostos a responder emocionalmente⁷. A amígdala envia projeções para inúmeras regiões do cérebro, incluindo as vias superiores cognitivas, mas o número de projeções que retornam à amígdala dessas vias é pequeno. Assim, numa situação sociocultural complexa, há uma incongruência entre as respostas racionais e pré-rationais, pois as nossas respostas racionais são variáveis e lentas, enquanto que nossas respostas emocionais estão pré-ativadas e são muito rápidas. O resultado dessas duas vias neurais diferentes afetaria o nosso relacionamento com o ambiente ao criar uma tensão entre uma resposta primitiva, muito rápida e emocional, e uma via mais lenta, mas mais complexa e racional. Em resumo, do ponto de vista adaptativo, é melhor sentir um medo antecipatório do que ser ferido ou atacado¹⁴.

Nosso entendimento é de que indivíduos susceptíveis ficam doentes após uma experiência intensamente traumática. O mesmo cria uma percepção de medo imaginário e interpreta como se este fosse atual. O organismo reage através da hiperatividade do eixo HHA e do sistema nervoso autônomo. Talvez esses indivíduos expostos a essa experiência (mais susceptíveis por razões genéticas e/ou por experiências traumáticas durante a infância e adolescência) apresentem um aumento da sensibilidade dos receptores de glucocorticóides, com diminuição da produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol. Os estímulos da iminência do perigo imaginário levam a uma persistência da ativação simpática, pois o baixo cortisol seria incapaz de "desligar" esse sistema.

Muitos efeitos da ativação do eixo HHA são surpreendentes: por que o decréscimo de respostas imunes e inflamatórias seria útil em situações onde é presumível uma agressão? Argumenta-se que muitos efeitos do eixo HHA não foram desenvolvidos para proteger o organismo contra ameaças externas, mas sim para proteger dos prejuízos de outros aspectos da reação ao estresse¹⁰. O efeito do aumento de glucocorticóide parece mais relacionado à proteção com relação às respostas normais ao estresse, protegendo o corpo contra o efeito do mesmo²⁹.

Em ambientes perigosos, o corpo ajusta o limiar de ansiedade para baixo, para aumentar o nível de proteção. Nesse²⁸ propõe que devemos avaliar tais reações pela perspectiva da distinção entre defesa e defeito. Muitas das razões que levam os indivíduos aos médicos seriam as defesas, como tosse, febre, vômitos, dor ou ansiedade excessiva. Se o organismo desenvolveu essas defesas para proteção, por que em determinadas ocasiões elas se apresentam de forma excessiva? A regulação dessas defesas estaria dentro de um "princípio do detector de fumaça": os mecanismos de defesa estariam ajustados para serem ativados a qualquer sinal de ameaça. Nesse acrescenta: "muitos sofrimentos humanos são desnecessários em circunstâncias específicas".

Os estudos de imagem em pacientes com TEPT mostram resultados consistentes com a diminuição do volume do hipocampo³⁰. Esse achado pode estar relacionado, ao menos em parte, à hiperatividade do sistema HHA^{31,32}.

Interação gene/ambiente

As pesquisas acerca da interação gene/ambiente na origem das doenças mentais ganham força a partir da observação de que fatores ambientais específicos aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças mentais (por exemplo, situações como estresse materno, maus tratos em crianças, eventos estressantes de vida envolvendo perda ou ameaça³³). É importante lembrar que esses fatores são considerados adjuvantes, isto é, contribuem para o surgimento de uma patologia mental; entretanto, apenas a exposição a essas situações ambientais não necessariamente produzirá um transtorno mental³³.

A hipótese de mediação genética baseia-se nas diferenças entre os indivíduos a partir da sequência de nucleotídeos do DNA, o que traria diferenças entre a sua resiliência ou vulnerabilidade aos fatores ambientais. Em um estudo recente acerca do ciclo da violência, Caspi et al. pesquisaram o polimorfismo funcional da região promotora de gene que codifica a monoaminooxidase A (MAO-A)³⁴. Os autores observaram que crianças vítimas de maus tratos na infância apresentavam uma variante do gene que produz a MAO-A, a qual confere baixos níveis de expressão de MAO-A, e que essas mesmas crianças também desenvolveram mais frequentemente distúrbios de conduta, transtorno de personalidade anti-social e crimes violentos na idade adulta.

Em outro estudo do mesmo grupo³⁵, observou-se que os indivíduos portadores de pelo menos uma cópia do alelo curto localizado na região promotora do gene que codifica o transportador de serotonina apresentavam maior prevalência de quadros depressivos após a exposição a eventos estressantes no decorrer de suas vidas. Observou-se também que o tal alelo curto está associado com uma baixa produção (baixa eficiência de transcrição) do transportador da serotonina.

Uma hipótese das interações ambiente/genes é o chamado fenômeno epigenético. Trata-se de mecanismos em que o ambiente leva a modificações no modo como o genoma é transcrito. Um desses mecanismos é a metilação do nucleotídeo citosina, que dificultaria a abertura da dupla hélice da molécula de DNA na produção de proteínas de genes específicos (transcrição). A produção de proteínas dos diferentes genes pode variar de acordo com o grau de metilação do DNA, apesar de a sequência no DNA ser idêntica entre dois indivíduos, mesmo em gêmeos monozigóticos. Em estudo recente³⁶, tais diferenças foram demonstradas através de padrões de metilação entre gêmeos monozigóticos, que eram indistinguíveis aos 3 anos de idade e tornaram-

se evidentes aos 50 anos. Isso explicaria as diferenças fenotípicas observadas em gêmeos idênticos em seu genótipo, provavelmente por influência de fatores externos ou até mesmo internos na modulação de informações genéticas. Tais estudos têm como seu foco principal o entendimento de modificações epigenéticas que estariam relacionadas ao aparecimento de tumores, já sendo demonstrado que fatores ambientais estão diretamente associados com fenótipos dependentes de modificações epigenéticas, como no caso da hipermetilação de ilhas de CpG (citosina-guanina, p representando fosfato) dos genes supressores de tumor na mucosa oral de fumantes (a hipermetilação estando associada à inativação)³⁷. A questão que se coloca é a forma como esse fenômeno possa estar envolvido na produção da sintomatologia do TEPT.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças mentais mais estudados, destaca-se o estresse precoce. A exposição repetida a estressores na infância tem efeitos na resposta neurobiológica ao estresse que persiste durante a vida do indivíduo, podendo afetar de forma negativa a neurobiologia e o desenvolvimento cerebral³⁸. Weaver et al.^{39,40} observaram que os filhotes de ratos que receberam melhores cuidados maternos desenvolvem uma maior capacidade de reação comportamental e biológica ao estresse. Esses cuidados maternos provocam modificações na programação epigenética desses filhotes, que levam a uma maior eficiência na produção de receptores glicocorticóides (GR), e por consequência um maior número destes receptores no hipocampo. As alterações observadas entre os grupos de diferentes cuidados maternos apontam para um padrão de hipermetilação naqueles ratos que receberam menores cuidados. Esse padrão tende a se manter durante a vida adulta, sinalizando para um possível mecanismo molecular, no qual o cuidado materno pode programar a função e transcrição do GR e a vulnerabilidade ao estresse no decorrer da vida.

Em outro estudo, evidencia-se que modificações de comportamento ocorridas por alterações dos cuidados maternos são transmitidas entre as gerações: quando realizados estudos de cuidados maternos cruzados, os descendentes tendem a herdar o comportamento de sua cuidadora e não de sua mãe biológica. Essa transmissão intergeracional do comportamento materno pode ser a base de mudanças adaptativas no eixo HHA⁴¹. O estresse gestacional pode também alterar diretamente o cuidado materno a partir dos sistemas neuroendócrinos que regulam esse comportamento (especialmente os receptores de oxitocina), e as adversidades ambientais podem ser transmitidas entre as gerações por mecanismo não-genômico envolvendo cuidados maternos⁴².

Yehuda et al. observaram⁴³ que gestantes que apresentaram TEPT em resposta aos ataques de 11 de setembro de 2001 apresentavam níveis de cortisol mais baixos quando comparadas às gestantes que não desenvolveram o TEPT, sendo essas mudanças mais evidentes durante o terceiro trimestre. Os efeitos da redução do cortisol em mães com TEPT podem ser observados muito precocemente em seus descendentes e demonstra a relevância das contribuições intra-útero para um risco biológico presumido para o TEPT. A redução de cortisol materno durante a gestação também está associada a alterações de comportamento dos recém-nascidos, como: o aumento de desconforto de seus bebês em resposta a estímulos novos⁴⁴.

Estudo realizado com os descendentes de vítimas do holocausto que apresentavam TEPT aponta para uma possibilidade de que a vulnerabilidade ao TEPT seja transmitida entre as gerações. O TEPT materno mostrou-se como um fator preditivo mais forte para a presença de TEPT nos descendentes, o que poderia indicar que os efeitos intra-útero teriam um papel importante, assim como a presença de alterações de relacionamento e cuidado maternos. Não se pode esquecer que pais doentes tenderiam a transmitir suas vivências aos filhos, especialmente através da negligência no cuidado materno aos recém-nascidos⁴⁵. É possível que as diferenças no comportamento materno possam estar associadas a uma herança não-genômica entre a mãe e seus descendentes. Mães ansiosas são menos responsivas aos seus filhos. As adversidades ambientais alteram os cuidados maternos, o que influencia a saúde mental dos descendentes, servindo de base para uma maior vulnerabilidade dos mesmos⁴².

O estresse precoce é tido como um fator de hiperatividade e hipersensibilidade predominantemente do eixo hipotálamo-hipofisário (e outros sistemas neurotransmissores), que resulta em uma resposta aumentada ao estresse, tanto do ponto de vista endócrino como autonômico e comportamental. Com a exposição repetida a estressores, essa vulnerabilidade pode resultar em sintomas de depressão e ansiedade⁴⁶. Os efeitos do estresse precoce provocam irregularidade do eixo HHA de longa duração, com hiperativação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e dos sistemas noradrenérgicos, redução do volume do hipocampo e déficits na fixação da memória declarativa e de aprendizado³⁸.

Genética do TEPT

A predisposição genética é um fator de risco ao desenvolvimento do TEPT. Estudos familiares e com gêmeos indicam um aumento do risco em até cinco vezes para desencadear o transtorno em parentes de primeiro grau⁴⁷. O risco de surgimento de TEPT é também duas vezes maior entre pessoas com história familiar de depressão ou com transtorno de ansiedade⁴⁸.

Estudos com gêmeos também demonstraram que a concordância da presença de TEPT entre gêmeos submetidos a um trauma é maior entre os monozigóticos quando comparados aos dizigóticos, reforçando a presença do fator genético na susceptibilidade ao desenvolvimento do quadro psicopatológico⁴⁹.

Estudos de associação alélica buscam identificar uma associação entre uma variante genética (polimorfismo) e a expressão fenotípica. A presença de um polimorfismo em um gene candidato num grupo de indivíduos apresentando o transtorno é comparada com um grupo-controle de indivíduos saudáveis. Um polimorfismo de um único nucleotídeo (single nucleotide polymorphism - SNP) é uma pequena mudança no DNA que não apresenta efeitos visíveis, mas pode afetar a vulnerabilidade. Um polimorfismo funcional pode alterar a expressão genética e/ou a função protéica.

Sistema serotoninérgico

Uma questão ainda longe de ser resolvida seriam quais os genes que predisporiam ao desenvolvimento do TEPT. A literatura sugere a existência de um envolvimento do sistema serotoninérgico, indicando que o risco de depressão após a experiência traumática é elevado em certos grupos, assim como diminuído em outros⁵⁰, porém o conhecimento acerca de quais genes que exacerbam ou protegem essa suscetibilidade é ainda pequeno.

Em relação ao polimorfismo do gene transportador de serotonina, sabe-se que o alelo curto (s) no 5HTTLPR (polimorfismo do gene transportador de serotonina) está associado com uma menor eficiência de transcrição, quando comparado com o alelo longo (l)⁵¹.

Esta não seria a causa do desenvolvimento dos quadros psiquiátricos, mas poderia levar a uma moderação menos eficaz da resposta ao estresse. Murphy et al.⁵² encontraram que ratos com esse alelo curto (s) têm uma resposta exagerada do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal ao estresse. Bennett et al.⁵³ descobriram que macacos rhesus, portadores desse alelo curto, têm uma função serotoninérgica diminuída, quando comparados aos macacos portadores do mesmo alelo, mas que foram criados em ambientes não-estressantes. Estudos de neuroimagem em humanos sugerem que a resposta ao estresse é mediada por variação no 5HTTLPR. Indivíduos com o alelo curto desse polimorfismo (homozigotos e heterozigotos) têm uma atividade neuronal diminuída na amígdala em situações de ameaça, quando comparados a indivíduos portadores da variante "l"⁵⁴. Em estudo mais recente, Lee et al.⁵⁵ constataram que indivíduos com TEPT apresentavam genótipo s/s mais frequentemente do que controles saudáveis, porém esse resultado pode ser um viés de observação, pois os indivíduos saudáveis (controles) não haviam sido submetidos a eventos

traumáticos e, portanto, poderiam ser também indivíduos vulneráveis.

Outros trabalhos com neuroimagem também encontraram uma maior ativação da amígdala em resposta a estímulos de medo naqueles pacientes que apresentam genótipo s/s e s/l quando comparados a aqueles com genótipo l/l⁵⁶.

Há evidências de redução de substância cinzenta em regiões límbicas naqueles indivíduos carregadores do alelo curto, e tais modificações estruturais apresentam modificações funcionais na percepção e processamento de estímulos de medo⁵⁷.

Como conclusão, podemos dizer que variantes do gene transportador de serotonina parecem estar envolvidas no grau de resposta a eventos estressantes.

Sistema dopaminérgico

O sistema dopaminérgico está associado com os comportamentos de prazer/aversão (sistema de recompensa cerebral) e é subdividido em cinco trajetos/vias no cérebro (mesolímbico, mesocortical, nigro-estriatal, túbero-infundibular e retinal). Além disso, cinco subtipos de receptores dopaminérgicos são distribuídos em diferentes combinações nos subtipos de trajetos dopaminérgicos. Entre os genes que codificam proteínas relacionadas ao sistema dopaminérgico, o receptor de dopamina subtipo 2 (DRD2) e o transportador da dopamina (DAT1) são os mais importantes no momento.

Comings et al. observaram que a presença do alelo A1 (uma ou duas cópias) do DRD2 estaria relacionada à maior susceptibilidade ao desenvolvimento de TEPT⁵⁸. Além disso, baseando-se em evidências anteriores de que o abuso de substâncias em pacientes com TEPT é maior do que na população geral, Comings et al.⁵⁸ investigaram a presença de alelos A1 e A2 do DRD2 em veteranos de guerra do Vietnã com TEPT e abuso de álcool. Encontraram uma frequência maior do alelo A1 nos indivíduos com TEPT em comparação aos indivíduos-controle, ocorrendo também essa maior frequência nos indivíduos bebedores abusivos dessa população. Os bebedores não-abusivos e os indivíduos-controle não carregavam esse genótipo. Com base na associação alélica do DRD2, os 35 pacientes desse estudo com alelo A1 (uma ou duas cópias) consumiram duas vezes mais álcool do que os pacientes homocigotos para A2 (A2A2), levando à conclusão de que o alelo A1 do DRD2 estava associado ao TEPT e à presença de abuso de álcool. Os pacientes com TEPT que carregavam o alelo A1+ (uma ou duas cópias de A1) consumiam mais álcool do que os que carregavam apenas A2 (A2A2).

Estudos in vitro demonstraram que os indivíduos com alelo A1+ no DRD2 apresentam uma redução significativa dos receptores de dopamina em comparação aos que possuem ausência do alelo A1 (isto é, apenas A2). Estudos in vivo (PET scan) demonstram que indivíduos saudáveis carregadores do alelo A1+ apresentam significativa redução na densidade de receptores de dopamina quando comparados aos indivíduos não-carregadores desse alelo (D2R2A2)⁵⁹. Em virtude da importância da densidade dos receptores para a atividade dopaminérgica, esses achados sugerem que a presença do gene D2R2 A1 pode produzir diferentes medidas nos comportamentos que estariam associados à atividade dopaminérgica.

Apesar dos resultados mencionados, há ainda controvérsias quanto a essa associação: estudo realizado por Gelernter et al.⁶⁰ não confirma esses dados.

Baixas densidades de receptores de dopamina estão também associadas à presença de sintomas depressivos. Quando consideramos os efeitos dos antidepressivos nesse sistema, observamos que os inibidores seletivos de recaptção da serotonina têm um impacto significativo e complexo na função dopaminérgica, mas geralmente apresentam um marcante efeito inibitório na liberação da

dopamina. Acredita-se que haja uma upregulation dos receptores de dopamina D2 como consequência à redução dessa liberação, o que atuaria na melhora da ligação da dopamina naqueles pacientes com baixas densidades de receptores⁶². O mesmo autor observa que o DRD2 está associado a uma psicopatologia mais severa em indivíduos com TEPT⁶².

Segman⁶³ encontrou uma associação evidente entre o alelo 9 do polimorfismo do tipo variável de repetições (da sigla inglesa VNTR, variable number of tandem repeats) do DAT1 e pacientes portadores de TEPT crônico.

Sistema receptor glicocorticóide

A maior sensibilidade ao glicocorticóide parece ser uma característica comum encontrada em pacientes com TEPT. Dois polimorfismos comuns no receptor glicocorticóide (N363S e BclI) parecem confirmar essas observações iniciais.

Como os receptores corticosteróides funcionam como reguladores de transcrição, o primeiro passo que leva ao seu efeito no comportamento adaptativo envolve a expressão alterada dos genes⁶⁴. Os receptores de corticosteróides cerebrais têm importante papel na reatividade e adaptação ao estresse. O balanço entre os GR e os receptores mineralocorticóides (MR) media os eventos no hipocampo e parece ser necessário para a manutenção da homeostase e proteção do cérebro contra os transtornos mentais associados ao estresse.

Em estudo realizado com ratos selecionados de acordo com a latência de ataque, Veenema⁶⁵ observa que os animais que não apresentavam comportamento agressivo diante de uma ameaça mostraram um decréscimo na expressão do RNA mensageiro (RNAm) dos receptores mineralocorticóides, enquanto que derrotas sucessivas provocaram mudanças súbitas na expressão do RNAm de ambos os receptores (GR e MR, utilizando fragmentos de éxon 2 de ambos os receptores obtidos de tecido cerebral), resultando numa redução significativa da relação MR/GR no hipocampo. Os autores demonstram que a hiperatividade do cortisol induzida pelo estresse estava presente apenas nos ratos não-agressivos, portanto naqueles que apresentavam reações de esquiva ou imobilidade. Talvez possa haver aí uma hipótese acerca do fator preditivo das respostas de imobilidade no surgimento do TEPT, como mencionado anteriormente.

Fator neurotrófico cerebral

Diferentemente dos processos em que a exposição a estímulos repetidos induz a processamento de informações com o objetivo de obter uma resposta adequada, a psicopatologia do TEPT produz uma vulnerabilidade paradoxal após exposição a eventos traumáticos. Dentre os mecanismos neurobiológicos envolvidos nesse transtorno, presume-se que ocorram mudanças na eficácia da plasticidade neuronal em regiões do cérebro que comprometem a habilidade de responder adequadamente ao estresse⁶⁶.

O fator neurotrófico cerebral (brain-derived neurotrophic factor - BDNF) é um membro da família de neurotrofinas associadas a fatores de crescimento que inclui a proliferação neuronal e diferenciação durante o desenvolvimento, contribui para as funções de sobrevivência e plasticidade dos neurônios no cérebro adulto e vem sendo associado aos mecanismos neurobiológicos subjacentes às manifestações clínicas do TEPT, especialmente aquelas relacionadas à plasticidade neuronal. Esse efeito pode ser parcialmente relacionado à secreção de glicocorticóide e poderia ser responsável pela atrofia do hipocampo, fenômeno observado no estresse precoce³⁸.

Através de mecanismos variáveis em diferentes regiões do cérebro, o BDNF foi relacionado ao aprendizado e memória. A habilidade do BDNF de influenciar esses processos está relacionada, em parte, à regulação da expressão do mesmo no cérebro e também às respostas celulares e

comportamentais ao estresse. A exposição ao estresse físico, como a imobilização, diminui a expressão do BDNF no hipocampo, e esse efeito é hipoteticamente associado pelos autores à atrofia do hipocampo observada em indivíduos com TEPT. Apesar de o exato mecanismo dessa redução da atividade do BDNF não ser conhecido, acredita-se que o cortisol possa estar envolvido nessa resposta⁶⁷.

Em estudo realizado com animais, há evidências de que comportamento ansioso após exposição ao estresse está acompanhado de níveis elevados de cortisol e redução de BDNF RNAm, o que poderia estar associado à psicopatologia observada em exposição crônica a estresse, especialmente no hipocampo. As mudanças na plasticidade neuronal e função sináptica poderiam mediar as manifestações clínicas do TEPT⁶⁶. No entanto, tais resultados são divergentes em outro estudo, onde houve aumento dos níveis de fatores neurotróficos (BDNF e NGF ou *nerve growth factor*) no hipocampo⁶⁸.

Estudos avaliando a presença de variantes genéticas do BDNF entre pacientes com TEPT em comparação a controles não demonstraram evidências de alterações consistentes acerca do papel dessas variantes com o TEPT⁶⁹.

Algumas propostas

A partir de uma perspectiva evolutiva, pensamos que possa existir uma disfunção da resposta inata ao estresse, luta e fuga, na gênese do TEPT. Essa disfunção parece decorrer de uma incapacidade de o indivíduo retornar ao seu estado de homeostase anterior ao trauma, seja por condições adquiridas em momentos precoces de seu desenvolvimento, seja por condições ambientais de exposição a um estresse contínuo, ou ainda à presença de condições de susceptibilidade associadas a fatores genéticos que, em interação com os fatores ambientais, provocam o surgimento dos sintomas.

Algumas das funções adquiridas para a sobrevivência da espécie deveriam propiciar ao indivíduo a consolidação da memória de um evento traumático com evidentes efeitos protetores na prevenção de um risco à sua vida. Entretanto, não é isso que ocorre no caso do TEPT. A revivescência, por exemplo, torna-se um fator de fixação que mantém o indivíduo aprisionado à sua experiência traumática, com uma manutenção da resposta de hiperatividade do sistema noradrenérgico. Esta, cuja função adaptativa seria a de propiciar ao indivíduo condições de reagir rapidamente diante de um agressor, contribui para uma perpetuação da memória na psicopatologia do TEPT e, ainda, para uma permanência em um estado de hipervigilância, que levam ao evidente sofrimento. Prisioneiro de sua vivência traumática, o indivíduo se vê incapaz de dar novos significados ao ambiente (ambiente seguro, por exemplo) e, assim, adocece.

Do ponto de vista evolutivo, as reações de evitação são mais frequentes em mulheres, e tal resposta está associada a uma maior morbidade do TEPT, cuja prevalência é maior em mulheres.

A genética interfere com uma maior sensibilidade ou, ao contrário, uma maior resiliência para o surgimento do TEPT após a vivência traumática. O peso disso, contudo, é relativo, como um fator de risco. Certos indivíduos teriam uma maior susceptibilidade, em decorrência de disfunções do sistema dopaminérgico e/ou serotoninérgico e da transcrição de receptores de glicocorticoide - todos estes sistemas têm relações recíprocas, influenciando um ao outro. Outros genes também devem estar presentes nessa equação, inibindo ou estimulando processos ligados à formação de memórias declarativas, extinção de comportamento, ativação glutamatérgica e/ou noradrenérgica.

A epigenética também teria uma influência comprovada por achados da interação do meio que modifica a expressão gênica dos indivíduos. Assim, certos eventos ou vivências poderiam tornar essas predisposições ou resiliências mais ou menos ativas.

Fatores atuais no momento em que o evento traumático acontece podem também levar ao aparecimento do TEPT: indivíduos que já se apresentavam sobrecarregados, com uma maior exigência do seu sistema de estresse, teriam uma menor reserva orgânica para enfrentar o perigo e voltar à homeostase após este. Ainda aqui, certos indivíduos podem se expor mais a condições de perigo e estresse, por razões genéticas, ambientais e pela interação destas.

A proposta para a pesquisa dos fatores de risco para o desenvolvimento do TEPT deve ser pensada do ponto de vista fatorial, onde as somatórias de fatores aumentam o risco, dentro de uma visão epidemiológica, similarmente ao que é feito para o cálculo de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares: fatores hereditários, hipertensão arterial, sedentarismo, ansiedade, diabetes melito, etc., passam a ser mais significativos quando estão associados.

A pesquisa de genes candidatos no TEPT deve levar em consideração todos os sistemas associados aos processos de respostas ao estresse: eixo HHA e sistema nervoso simpático, mecanismos de aprendizado, formação de memórias declarativas, de extinção e esquecimento, da neurogênese e da apoptose cerebral, que envolve vários sistemas de neurotransmissores, neuropeptídeos e neuro-hormônios. A pesquisa genética deve também ter um foco na epigenética, pela própria natureza do TEPT.

Esse quadro torna claro que não podemos ter uma visão reducionista e causal na pesquisa dos mecanismos de susceptibilidade e resiliência ao desenvolvimento de sintomas de doença após a exposição à violência extrema. Devemos pensar em um organismo determinado geneticamente, em que o ambiente faz parte do mesmo, na sua formação e na sua própria caracterização.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition. Washington: APA; 1980.
2. Hough CJ, Ursano RJ. A guide to the genetics of psychiatric disease. *Psychiatry*. 2006;69(1):1-20.
3. Marshall RD, Spitzer R, Liebowitz MR. Review and critique of the new DSM-IV diagnosis of acute stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1677-85.
4. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res*. 2006;40(1):1-21.
5. Bonne O, Bain E, Neumeister A, Nugent AC, Vythilingam M, Carson RE, et al. No change in serotonin type 1A receptor binding in patients with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):383-5.
6. Silove D. Is posttraumatic stress disorder an overlearned survival response? An evolutionary-learning hypothesis. *Psychiatry*. 1998;61(2):181-90.
7. Christopher M. A broader view of trauma: a biopsychosocial-evolutionary view of the role of the traumatic stress response in the emergence of pathology and/or growth. *Clin Psychol Rev*. 2004;24(1):75-98.
8. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin*

Neurosci. 1998; 10(2): 230-1.

9. Bracha HS. Human brain evolution and the "Neuroevolutionary Time-depth Principle:" Implications for the Reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(5): 827-53.

10. Nesse RM. Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress and depression: synergy at the interface. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999; 23(7): 895-903.

11. Olff M, Langeland W, Gersons BP. The psychobiology of PTSD: coping with trauma. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30(10): 974-82.

12. Keay KA, Bandler R. Parallel circuits mediating distinct emotional coping reactions to different types of stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001; 25(7-8): 669-78.

13. Sharov AA. Towards the semiotic paradigm in biology. *Semiotica*. 1998; 120: 403-19.

14. Panksepp J. Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(5): 774-84.

15. Brewin CR. A cognitive neuroscience account of posttraumatic stress disorder and its treatment. *Behav Res Ther*. 2001; 39(4): 373-93.

16. Williams LM, Kemp AH, Felmingham K, Barton M, Olivieri G, Peduto A, et al. Trauma modulates amygdala and medial prefrontal responses to consciously attended fear. *Neuroimage*. 2006; 29(2): 347-57.

17. Janet P. *Névroses et idées fixes*. Paris: Félix Alcan; 1898.

18. Sonenreich C, Corrêa FK. *Escolhas do psiquiatra: saber e carisma*. Sao Paulo: Manole; 1985.

19. Sotres-Bayon F, Cain CK, LeDoux JE. Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2006; 60(4): 329-36.

20. Izquierdo I, Bevilaqua LRM, Cammarota M. A arte de esquecer. *Estud Av*. 2006; 20(58): 289-97.

21. Damásio AR. *O erro de descartes. Emoção, razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras; 1996.

22. Elzinga BM, Bremner JD. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord*. 2002; 70(1): 1-17.

23. Zanatta MS, Quillfeldt JH, Schaeffer E, Schmitz PK, Quevedo J, Medina JH, et al. Involvement of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex and posterior parietal cortex in memory consolidation. *Braz J Med Biol Res*. 1997; 30(2): 235-40.

24. Mello E Souza T, Vianna MR, Rodrigues C, Quevedo J, Moleta BA, Izquierdo I. Involvement of the medial precentral prefrontal cortex in memory consolidation for inhibitory avoidance learning in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000; 66(3): 615-22.

25. Izquierdo I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed; 2002.

26. Bracha HS, Ralston TC, Matsukawa JM, Williams AE, Bracha AS. Does "fight or flight" need updating? *Psychosomatics*. 2004; 45(5): 448-9.

27. Bracha HS, Yoshioka DT, Masukawa NK, Stockman DJ. Evolution of the human fear-circuitry and acute sociogenic pseudoneurological symptoms: the Neolithic balanced-polymorphism hypothesis. *J Affect Disord.* 2005;88(2):119-29.
28. Nesse RM. Evolutionary biology: a basic science for psychiatry. *World Psychiatry.* 2002;1(1):7-9.
29. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 1984;5(1):25-44.
30. Lindauer RJ, Olff M, van Meijel EP, Carlier IV, Gersons BP. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2006;59(2):171-7.
31. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):755-65.
32. Sapolsky RM. Stress hormones: good and bad. *Neurobiol Dis.* 2000;7(5):540-2.
33. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):583-90.
34. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297(5582):851-4.
35. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386-9.
36. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(30):10604-9.
37. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):38R-42R.
38. Bremne JD, Vermetten E. Stress and development: behavioral and biological consequences. *Dev Psychopathol.* 2001;13(3):473-89.
39. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847-54.
40. Kaffman A, Meaney MJ. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48(3-4):224-44.
41. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res.* 2001;133:287-302.
42. Champagne FA, Meaney MJ. Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. *Biol Psychiatry.* 2006;59(12):1227-35.
43. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4115-8.
44. Brand SR, Engel SM, Canfield RL, Yehuda R. The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:454-8.

45. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *J Psychiatr Res.* 2001; 35(5): 261-70.
46. 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.
47. Sack WH, Clarke GN, Seeley J. Posttraumatic stress disorder across two generations of Cambodian refugees. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995; 34(9): 1160-6.
48. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(3): 216-22.
49. True WR, Rice J, Eisen SA, Heath AC, Goldberg J, Lyons MJ, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50(4): 257-64.
50. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(6): 833-42.
51. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274(5292): 1527-31.
52. Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, et al. Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull.* 2001; 56(5): 487-94.
53. Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, et al. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry.* 2002; 7(1): 118-22.
54. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science.* 2002; 297(5580): 400-3.
55. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, Kim H, Kim SD, Kee BS, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2005; 21(3): 135-9.
56. Hariri AR, Weinberger DR. Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission. *Genes Brain Behav.* 2003; 2(6): 341-9.
57. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005; 8(6): 828-34.
58. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry.* 1996; 40(5): 368-72.
59. Noble EP. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Pharmacogenomics.* 2000; 1(3): 309-33.
60. Gelernter J, Southwick S, Goodson S, Morgan A, Nagy L, Charney DS. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) "A" system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999; 45(5): 620-5.

61. Lawford BR, McD Young R, Noble EP, Kann B, Arnold L, Rowell J, et al. D2 dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13(5): 313-20.
62. Lawford BR, Young R, Noble EP, Kann B, Ritchie T. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry*. 2006; 21(3): 180-5.
63. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2002; 7(8): 903-7.
64. de Kloet ER, Sibug RM, Helmerhorst FM, Schmidt MV. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005; 29(2): 271-81.
65. Veenema AH, Meijer OC, de Kloet ER, Koolhaas JM. Genetic selection for coping style predicts stressor susceptibility. *J Neuroendocrinol*. 2003; 15(3): 256-67.
66. Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M, Zohar J, Cohen H. Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(6): 741-58.
67. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology*, 2002; 27(2): 133-42.
68. Faure J, Uys JD, Marais L, Stein DJ, Daniels WM. Early maternal separation alters the response to traumatization: resulting in increased levels of hippocampal neurotrophic factors. *Metab Brain Dis*. 2007; 22(2): 183-95.
69. Broekman BF, Olff M, Boer F. The genetic background to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007; 31(3): 348-62.

 Correspondência

Nina Valente
Rua Almirante Pereira Guimaraes, 298, Pacaembu
CEP 01250-000, São Paulo, SP
E-mail: ninav@ajato.com.br

Recebido em 11/05/2007.

Aceito em 18/07/2007.

* Este artigo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - 2004/15039-0) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 420122/2005-2). Nina Leão Marques Valente recebe bolsa de doutorado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), vinculada ao Ministério da Educação, e faz parte dos Projetos Institutos do Milênio - "Instituto Milênio da Violência e Saúde

Mental: o Impacto da Violência na Saúde Mental da População Brasileira". Agradecimentos ao coordenador do projeto, Prof. Dr. Jair de Jesus Mari.