

## Resposta ao estresse: II. Resiliência e vulnerabilidade

Nicole Leite Galvão-Coelho. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.  
Hélderes Peregrino A. Silva. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.  
Maria Bernardete Cordeiro de Sousa. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

### Resumo

A crescente exposição a estressores na vida cotidiana aumentou significativamente a investigação da resposta ao estresse nas duas últimas décadas. Embora associada a consequências negativas, pois muitas patologias físicas e mentais são desencadeadas por exposição crônica a estressores, esta resposta é indispensável para sobrevivência do indivíduo e é extremamente adaptativa quando ativada de forma aguda. Na parte I desta revisão foram abordados os conceitos de homeostase e alostase e os sistemas fisiológicos ativados durante a resposta ao estresse. Na parte II serão discutidos fatores que modulam a resposta ao estresse tais como sexo, temperamento, períodos críticos do desenvolvimento e a presença ou ausência de suporte social. A interação entre os fatores genéticos e ambientais gera os perfis da resposta psicofisiológica que caracterizam os fenótipos de susceptibilidade e resiliência frente aos estressores e sua relação com uma patologia mental cada vez mais presente na sociedade moderna, o transtorno de estresse pós-traumático.

**Palavras-chave:** reatividade; temperamento; sexo; suporte social; transtorno de estresse pós-traumático.

### Abstract

*Stress response: II. Resilience and vulnerability.* The heightened exposure to everyday stressors in recent decades has significantly increased the number of stress response studies. Although stress response has often been associated to negative outcomes, since a number of physical and psychological diseases are triggered by chronic stress exposure, this response is essential to survival and extremely adaptive when activated in an acute manner. In Part I of this review homeostasis, allostasis and the functioning of physiological systems mobilized to cope with stress were examined. In Part II stress response modulators such as sex, temperament, ontogenetically sensitive periods and the presence or absence of social support will be discussed. The interaction between genetic and environmental factors generates the profiles that characterize susceptible and resilient phenotypes, and their relationship with an increasingly common psychopathology in modern society, Posttraumatic Stress Disorder.

**Keywords:** reactivity; temperament; sex; social support; posttraumatic stress disorder.

### Resumen

*Respuesta al estrés: II. Resiliencia y vulnerabilidad.* La creciente exposición a los agentes estresantes en la vida diaria aumentó significativamente la investigación de la respuesta al estrés en las dos últimas décadas. Aunque asociada a las consecuencias negativas, pues muchas patologías físicas y mentales son desencadenadas por exposición crónica a estresantes, esta respuesta es indispensable para sobrevivencia del individuo y es extremamente adaptativa cuando activada de forma aguda. En la parte I de este repaso fueron abordados los conceptos de homeostasis y alostasis y los sistemas fisiológicos activados durante la respuesta al estrés. En la parte II serán discutidos factores que modulan la respuesta al estrés tales como sexo, temperamento, períodos críticos del desarrollo y la presencia o ausencia de soporte social. La interacción entre los factores genéticos y ambientales genera los perfiles de la respuesta psicofisiológica que caracterizan los fenótipos de susceptibilidad y resiliencia frente a los estresantes y su relación con una patología mental cada vez más presente en la sociedad moderna, el trastorno por estrés postraumático.

**Palabras clave:** reactividad; temperamento; género; apoyo social; trastorno de estrés postraumático.

## Individualidade da resposta ao estresse: aspectos biológicos

Apesar da ativação dos sistemas de resposta ao estresse frente a um agente estressor consistir em um fenômeno comum a todos os vertebrados, as respostas fisiológicas e comportamentais ativadas não são iguais entre as espécies e até mesmo entre os indivíduos de uma mesma espécie (Orchinik, 1998). O impacto causado por um agente estressor é determinado em parte por características do próprio estímulo, e em parte pela habilidade que o organismo possui em lidar com a situação (Korte, Koolhaas, Wingfieldm, & McEwen, 2005).

A reatividade fisiológica e comportamental aos desafios ambientais é considerada um importante componente do temperamento (Clarke & Boinski, 1995; Gosling, 2001). O temperamento do indivíduo, também conhecido como estilo de enfrentamento (*coping style*), é uma característica com bases genéticas (Veenema et al., 2003), mas que também é modulado por influências epigenéticas, principalmente de origem social (Driscoll et al., 1998). Esta característica exerce forte influência tanto nos níveis basais de cortisol como na maneira pela qual e o indivíduo reage a situações de estresse (Gosling, 2001; Veenema et al., 2003).

Dois extremos de reatividade ao estresse, ou estilos de enfrentamento são observados em várias espécies animais, dos invertebrados até o homem (roedores - Ebner, Wotjak, Landgraf, & Engelmann, 2005; primatas não-humanos - Fairbanks, 2001; invertebrados - Sinn & Moltschaniwskyj, 2005; peixes - Overli et al., 2007; humanos - Taylor & Stanton, 2007). Os indivíduos classificados como “proativos” são aqueles que se revelam comportamentalmente mais ativos, agressivos. Quando confrontados com mudanças ambientais, apresentam alta reatividade simpática e da testosterona, e baixa reatividade parassimpática e do eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). O segundo estilo é o “reativo”, que é menos agressivo/ativo em termos comportamentais, apresenta baixa reatividade simpática e da testosterona, e alta reatividade parassimpática e do eixo HPA. Estes últimos são indivíduos com comportamentos mais flexíveis e que possuem melhor adaptação em ambientes instáveis. Já os indivíduos proativos facilmente desenvolvem rotinas e possuem maior sucesso em ambientes constantes (Koolhaas et al., 1999).

Recentemente, Koolhaas et al. (2010) propuseram, para os animais, a existência de mais dois tipos de estilo de enfrentamento: o “dócil” e o “temeroso”, totalizando quatro estilos de enfrentamento. O dócil se caracteriza

por apresentar baixa reatividade comportamental e fisiológica do eixo HPA a situações de estresse, enquanto o temeroso apresenta alta reatividade comportamental e fisiológica do eixo HPA. A existência de indivíduos expressando diferentes padrões de resposta fisiológica e comportamental aos estímulos estressores, dentro de uma população, exemplifica o raciocínio evolutivo, segundo o qual o valor adaptativo de um determinado traço fisiológico e comportamental não é fixo, mas depende do tipo de pressões exercidas pelo ambiente físico e social, em determinados momentos do desenvolvimento.

As dimensões do temperamento em humanos foram classificadas por Cloninger (1994) em: evitação (*harm avoidance*), busca por novidades (*novelty seeking*), dependência de recompensa (*reward dependence*) e persistência (*persistence*). Subsequentemente vários pesquisadores buscaram investigar os correlatos fisiológicos que diferenciariam os indivíduos que apresentam uma forte predominância de cada uma destas dimensões. Hori et al. (2010) observaram que indivíduos com forte traço de evitação apresentavam uma resposta de cortisol diminuída frente a agentes estressores.

Essas evidências demonstram que os chamados domínios de temperamento são constructos que expressam a resultante da ação e interação entre complexos sistemas de resposta hormonal e cognitiva aos desafios ambientais. A caracterização dos perfis individuais de resposta envolve a atividade de um sistema plástico, que busca coordenar as predisposições genéticas aos gatilhos ambientais, principalmente os que ocorrem em momentos específicos do desenvolvimento ontogenético (Del Giudice, Ellis, & Shirtcliff, 2011).

A diferenciação de gêneros, em espécies dioicas, é outra característica determinante e com vastas consequências para promover a individualidade da resposta ao estresse (Kudielka et al., 2004). Troisi (2001) discute como as diferentes estratégias reprodutivas observadas para cada sexo modulam a resposta ao estresse. Na maioria das espécies de mamíferos as fêmeas investem mais no cuidado da prole e, em função disto, evoluíram em ambientes sociais mais complexos, ricos em suporte social. Já os machos tendem a maximizar o número de parceiras, realizando esforços para obter recursos que assegurem copular com as fêmeas (Buss & Schmitt, 1993). Nessa perspectiva, os estressores de natureza social são mais severos para as mulheres, enquanto para os homens são aqueles relacionados ao provimento de recursos materiais, direta ou indiretamente relevantes para maximizar a sobrevivência e a reprodução (Troisi, 2001).

Os fatores proximais também contribuem para o dimorfismo sexual da resposta ao estresse. Algumas regiões cerebrais importantes na resposta ao estresse como a amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal e alguns sistemas de neurotransmissores funcionam de forma sexualmente dimórfica (Cahill, 2006; Cosgrove, Mazure, & Staley, 2007). Além disto, sabe-se que os hormônios sexuais modulam o funcionamento do eixo HPA de forma distinta (Handa et al., 1994).

A resposta ao estresse também é modulada pela ontogênese (Kudielka et al., 2004; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009) e a incidência de estímulos adversos no início da vida pode causar alterações permanentes no eixo HPA, influenciando também no temperamento do indivíduo (Champagner & Curley, 2005). Existem janelas temporais, ao longo do desenvolvimento, nas quais o sistema nervoso está mais plástico e susceptível à modulação pelo ambiente, como na infância e adolescência (Ganzel & Morris, 2011), como apontam evidências de estudos com modelos animais (Dettling, Feldon, & Pryce, 2002), crianças (Flinn, 2006) e adolescentes (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

## Individualidade da resposta ao estresse: aspectos sociais

Apesar de ser fonte de agentes estressores (Creel, 2001), o ambiente social também pode atuar de forma benéfica ao indivíduo durante situações de crise, pois o suporte social reduz os efeitos maléficos do estresse. Esta teoria é amplamente aceita e conhecida como modelo do tamponamento (*buffering model*) (Cohen & Wills, 1985). Os efeitos do suporte social também podem atuar durante o dia-a-dia do indivíduo promovendo o seu bem-estar e evitando o desenvolvimento de patologias, teoria conhecida como do efeito principal (*main effect*) (Cohen & Wills, 1985; Stockdale et al., 2007).

É proposto que o suporte social atua tanto no nível cognitivo, reduzindo a intensidade do estresse percebido ou provendo emoções positivas (Dockray & Steptoe, 2010), quanto fisiológico, reduzindo o funcionamento do eixo HPA, do sistema nervoso autônomo simpático (SNAs) e da resposta inflamatória (Seeman & McEwen, 1996; Uchino & Garvey, 1997). A ocitocina, um neuropeptídeo hipotalâmico liberado pela neuro-hipófise durante interações sociais positivas, reduz a ativação do eixo HPA em condições de estresse (DeVries, Glasper, Neigh, & Alexander, 2007) e tem importante atuação

durante os processos de ajustes a agentes estressores crônicos (Onaka et al., 2012). Este hormônio também é um importante regulador da neurogênese hipocampal, estimulando este processo em situações de estresse, reduzindo assim os danos causados pelo estresse severo (Leuner, Caponiti, & Gould, 2012).

Apesar dos diversos pontos positivos associados ao suporte social, alguns estudos demonstram que a eficácia no tamponamento da resposta ao estresse por parte das interações sociais, depende de fatores individuais (Seeman & McEwen, 1996) e da qualidade das relações do suporte social (Helgeson, 2003).

## Resiliência: inata ou aprendida?

Segundo a American Psychological Association (2013), resiliência seria “o processo de boa adaptação em face de adversidades, traumas, tragédias, ameaças ou motivos significativos de estresse”. Pessoas resilientes apresentam respostas adaptativas aos agentes estressores e dificilmente desenvolvem patologias associadas ao estresse crônico. Diante do efeito protetor das estratégias eficientes de enfrentamento do estresse, atualmente o enfoque dos estudos, inicialmente voltado para a caracterização dos fatores relacionados à vulnerabilidade ao estresse, é direcionada também à investigação sobre os fatores determinantes para a expressão da resiliência.

Alguns estudos apontam correlações entre o funcionamento adaptativo de variáveis fisiológicas e o fenótipo de resiliência. Pessoas que possuem traços de resiliência apresentam um retorno da resposta ao estresse mais rápido, como da atividade cardiovascular, após um estressor psicossocial (Souza et al., 2007; Tugade et al., 2004). Alguns autores defendem que para cada indivíduo a resiliência pode ser desenvolvida por meio de certos tipos de comportamentos e estilos de vida (Feder, Nestler, & Charney, 2009). Estudos com humanos sugerem que a exposição a estressores de intensidade moderada, em fases precoces da ontogênese, pode gerar aumento da resiliência (Wu et al., 2013). Outros apontam que a exposição frequente a situações de risco, como dos soldados da elite militar americana, pode modificar a resposta aos estímulos estressores, tornando-os especialmente resistentes ao estresse (Vythilingan et al., 2009). A aplicação de escalas visando mensurar a resiliência demonstra que esta se modifica em função das circunstâncias de vida e experiências dos sujeitos, o que mais uma vez sugere o papel da experiência na expressão da resiliência (Connor & Davidson, 2003).

Desde os estudos iniciais de Levine (1962), utilizando ratos como modelos experimentais, até estudos recentes com primatas (Parker, Buckmaster, Sundlass, Schatzberg, & Lyons, 2006), observava-se que a exposição intermitente a estressores de intensidade moderada, ou seja, estressores normativos, em períodos iniciais do desenvolvimento ontogenético funcionava como um mecanismo protetor, pois torna o indivíduo menos vulnerável, aumentando sua capacidade de lidar com situações de estresse posteriores em ambientes estáveis. Este ganho adaptativo é um fenômeno denominado de *inoculação de estresse* (Southwick & Charney, 2012). Investigações adicionais com roedores mostraram se tratar de um mecanismo epigenético, relacionado ao aumento do cuidado materno, que ocorria após o estímulo estressor, neste caso, separações temporárias entre a mãe e a prole (Denenberg, 1999; Feder et al., 2009). Por outro lado, ambientes de baixa ou extrema adversidade, no início do desenvolvimento ontogenético, podem induzir ao surgimento posterior de fenótipos desregulados de hiper ou hiporresponsividade aos desafios ambientais, tornando o indivíduo mais vulnerável em ambientes estáveis (Obradovic, 2012). Diversos estudos apontam correlações entre estes fenótipos e patologias físicas e mentais (Phillips et al., 2013). Enquanto a hiperresponsividade pode induzir o surgimento de patologias cardiovasculares, diabetes tipo II, entre outros, a hiporresponsividade vem sendo correlacionada com a obesidade e com maior susceptibilidade a desenvolver dependência por drogas de abuso (De Rooij, 2013; Phillips et al., 2013).

O nível de controle que o indivíduo tem sobre o estímulo estressor e algumas características fisiológicas individuais modulam a habilidade que o indivíduo apresenta em lidar com situações de desafios, ou seja, modulam sua resiliência (Feder et al., 2009). Pessoas resilientes, frente a uma situação de desafio, apresentam reduzida responsividade noradrenérgica e rápida resposta do eixo HPA, associada a uma eficiente desativação deste eixo, retornando o cortisol para seus níveis basais (Feder et al., 2009). Alguns estudos demonstram que variações alélicas de diversos genes envolvidos na ativação e desativação do eixo HPA, como os que codificam os receptores de cortisol (MR e GR) (DeRijk & Kloef, 2008) e o receptor rCRF-1 (Bradley et al., 2008) são associados a fenótipos de resiliência. Outras variações alélicas, nos genes que codificam a proteína transportadora de serotonina (Pezawas et al., 2005), a enzima que degrada a dopamina e a noradrenalina (Smolka et al., 2005) e o

receptor da ocitocina (Brune, 2012), também são associados à resiliência.

Diante destas duas abordagens apenas aparentemente contraditórias, o conceito de resiliência era aplicado ora referindo-se a uma habilidade a ser aprendida, ora a uma capacidade individual intrínseca. Estudos mais recentes, contudo, apresentam um entendimento mais representativo do fenômeno de resiliência. Wu et al. (2013) conceituam resiliência ao mesmo tempo como “uma capacidade e um processo dinâmico”, logo, passível de modificação. Sendo assim, percebe-se que a habilidade em lidar com situações de estresse é determinada por uma série de complexos mecanismos genéticos e que os mesmos são fortemente influenciados por fatores individuais, sexo, idade e temperamento, assim como pela ação do ambiente social (Sapolsky 1994). Vários autores enfatizam que a relação entre genes e traços comportamentais não pode ser entendida como uma relação direta e linear, mas baseia-se no registro de relações consistentes entre o chamado fenótipo interno ou *endofenótipo* (resultante da interação entre os diferentes genes e seus produtos em cada genoma individual) (endophenotypes - por exemplo, Frielingsdorf et al., 2010; Hasler, Drevets, Manji, & Charney, 2004) e processos patológicos específicos. Um conjunto de fatores como a educação, nutrição, estímulos cognitivos e emocionais positivos providos pelo ambiente social, principalmente pela interação entre pais e filhos, no início do desenvolvimento ontogenético, modulam a expressão genética do indivíduo e auxiliam na formação de um fenótipo resiliente (Flinn et al., 2011). A ação destes moduladores ocorre sobre a expressão genética, circuitaria neuroendócrina e os comportamentos, contribuindo para a expressão da resiliência ou da vulnerabilidade a situações desafiadoras (Feder et al., 2009). Exemplos que confirmam a dinâmica interação entre fatores genéticos e ambientais na construção do fenótipo de resiliência ou vulnerabilidade são os estudos que demonstram a associação entre a presença de alguns polimorfismos genéticos e a ocorrência de eventos traumáticos que, quando associados, podem influenciar o posterior desenvolvimento de desordens psiquiátricas relacionadas ao estresse. Zimmermann et al. (2011) demonstraram a interação entre variantes do gene envolvido na expressão do receptor glicocorticóide (GR) e a ocorrência de depressão, em indivíduos que sofreram abuso na infância.

Sendo assim, alguns autores sugerem mecanismos de intervenções na saúde individual ou no domínio de

políticas públicas que estimulem as interações sociais e reduzam a vulnerabilidade ao estresse, direcionando para a formação de vínculos emocionais entre os indivíduos de uma maneira geral, mas principalmente, entre os cuidadores e as crianças. Estas ações estimulam o surgimento de fenótipos resilientes, modulam a reatividade do sistema de resposta ao estresse e, conseqüentemente, reduzem as patologias físicas e desordens mentais associadas (Wong et al., 2009).

### **A visão da biologia evolucionista: a adaptação dos sistemas alostaticos gerando plasticidade**

Karatsoreos & McEwen (2013) definem resiliência em sistemas biológicos como a resultante da atuação de fatores que contribuem para a habilidade do organismo em lidar com os desafios ambientais, dessa forma favorecendo a sobrevivência, seguindo uma visão baseada na biologia evolucionista. Adotando o conceito central de *plasticidade adaptativa*, os autores enfatizam que nenhum ambiente permanece imutável. Logo, os desafios ambientais estão em constante mudança, e os indivíduos devem ser sensíveis às pistas do ambiente para ajustar seu perfil de resposta. Esta visão evolucionista concilia a contribuição de fatores genéticos, gerando a variabilidade necessária para adaptação a diferentes ambientes, e a importância das experiências individuais para a definição do fenótipo resiliente, principalmente aquelas que ocorrem nas janelas de susceptibilidade durante a ontogênese.

Este mesmo raciocínio evolucionista é a base do modelo proposto por Del Giudice et al. (2011) para a classificação dos diferentes padrões de funcionamento do sistema de resposta ao estresse, chamado de *Modelo de Calibração Adaptativa*. A ideia central é de que os estímulos recebidos pelo organismo durante o seu desenvolvimento teriam a capacidade de “calibrar” o seu perfil de responsividade posterior, resultando em padrões de resposta adaptativos àquele ambiente específico. Esta teoria contempla as diferenças observadas entre os gêneros, tanto no perfil de resposta aos estímulos estressores quanto na susceptibilidade a desenvolver psicopatologias relacionadas ao estresse. Nestes casos, os autores argumentam que, do ponto de vista biológico, uma resposta adaptativa não necessariamente resulta em bem estar psicológico, e que alguns ambientes extremos podem representar um desafio superior à

capacidade de adaptação do organismo. Nestes casos, o genótipo do indivíduo pode não atender satisfatoriamente às demandas presentes no ambiente.

Independente desta discussão sabe-se que indivíduos que não possuem boa habilidade em lidar com situações desafiadoras são vulneráveis, ativam de forma inadequada os sistemas alostaticos e sofrem a desestabilização destes sistemas, gerando uma sobrecarga ou falha alostatica, que pode desencadear desequilíbrios no funcionamento de vários outros sistemas fisiológicos (McEwen & Wingfield, 2010). Por este motivo é que o estresse é frequentemente associado a diversas patologias físicas e desordens mentais (Sapolsky et al., 2000).

### **O transtorno de estresse pós-traumático**

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um distúrbio relacionado ao estresse e ao trauma desenvolvido quando o indivíduo é exposto à morte, ameaça de morte, ameaça ou lesão real grave, ameaça ou violência sexual real (critério A). Esse transtorno é diagnosticado quando o indivíduo, além do critério A, apresenta sintomas intrusivos (critério B), evitação persistente do estímulo associado ao trauma (critério C), alterações negativas no humor e cognição (critério D) e alterações no estado de alerta e na reatividade (critério E) que são associadas ao evento traumático. Além disso, a persistência dos sintomas deve ser superior a um mês (critério F), o paciente deve apresentar prejuízo funcional e sofrimento significativo relacionado aos sintomas (critério G) e não apresentar os sintomas devido ao uso de medicação, abuso de substâncias ou doenças (critério H) (American Psychological Association, 2013).

Neste distúrbio, observa-se uma maior prevalência entre as mulheres, a qual parece estar relacionada a múltiplas causas que vão desde a incidência de fatores traumáticos precocemente durante a ontogênese até a maior sensibilidade a agentes estressores de natureza social (Olf, Draijer, Langeland, & Gersons, 2007). Também são observadas correlações entre determinados tipos de temperamento e maior propensão a desenvolver TEPT (Gil & Caspi, 2006; Yoon, Jun, An, Kang, & Jun, 2009).

Estudos com modelos animais demonstram que a incidência de agentes estressores fortes no início do desenvolvimento ontogenético de ratos (*Sprague-Dawley*) induz um posterior surgimento de sintomas característicos do TEPT (Imanaka et al., 2006). Estudos com primatas neotropicais (*Callithrix jacchus*) submetidos à privação materna no início do período pós-natal apontam

aumento na pressão sanguínea sistólica, nos níveis de comportamentos indicadores de ansiedade e redução nos níveis de cortisol e em comportamentos sociais nestes animais na fase juvenil (Dettling et al., 2002). Estudos com humanos demonstram que indivíduos que sofrem trauma na infância apresentam sintomas do TEPT mais intensos que aqueles cujo trauma ocorreu na vida adulta (Hagenaars et al., 2011).

Pacientes portadores de TEPT apresentam o funcionamento alterado de diversos moduladores que participam da resposta ao estresse (Bowirrat et al., 2010; Pace & Heim, 2011). Alguns estudos discutem a importância do uso destes moduladores plasmáticos como biomarcadores para auxiliar no diagnóstico destes pacientes (Baker, Nievergelt, & O'Connor, 2012). Porém, as alterações encontradas nos principais sistemas alostático como o eixo HPA, SNA e sistema imunológico, na maioria dos estudos, são conflitantes com relação aos resultados, muito provavelmente em função de diferenças metodológicas, no tipo e intensidade do trauma, da gravidade e cronicidade do TEPT, bem como do período do desenvolvimento ontogenético em que o trauma ocorreu (Mason et al., 2002; Yehuda, Halligan, & Bierer, 2002).

Santa Ana et al. (2006) demonstram que tanto pacientes portadores de TEPT que passaram por um trauma durante a infância como aqueles que passaram na fase adulta apresentam menores níveis de cortisol basal que o grupo controle. Estudos com sobreviventes de guerras portadores de TEPT observaram, principalmente em mulheres, hiperresponsividade do eixo HPA, desequilíbrio no eixo HPA com alterações no ritmo circadiano e hipersensibilidade à retroalimentação negativa do cortisol, resultando em hipocortisolemia basal (Yehuda et al., 2002). Estes resultados são confirmados por Sriram et al. (2012) utilizando um modelo matemático que simula as alterações do eixo HPA em pacientes portadores de TEPT.

A hiperativação do SNA simpático e a presença de altas concentrações de noradrenalina central e plasmática (Bowirrat et al., 2010) parecem contribuir para o quadro de ansiedade presente no TEPT. Hipervigilância, reatividade exagerada da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial e tremor são sintomas característicos destes pacientes quando expostos a situações que relembrem o trauma (Bedi & Arora, 2007).

Kolassa et al. (2010) observaram que o aumento do risco de desenvolver TEPT, após a experiência de traumas severos, apresenta forte relação com a presença de um polimorfismo em um único nucleotídeo no gene que codifica a COMT (catecol-ortometiltransferase, enzima

envolvida na metabolização das catecolaminas). A relação entre polimorfismos de genes envolvidos com as vias dopaminérgicas (polimorfismos no receptor da dopamina DDR4 e no transportador DAT1) e a susceptibilidade para desenvolver TEPT também tem sido investigados (Skelton et al., 2012).

Estudos vêm observando após um trauma severo, além da hipocortisolemia e hiperativação simpática (Yehuda, 2009), elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (Pervanidou et al., 2007). Pace e Heim (2011) discutem que a hiperatividade simpática associada à hipocortisolemia, observadas nos pacientes com TEPT, poderiam levar a um quadro imunológico inflamatório exacerbado, já que a ação antiinflamatória do cortisol estaria prejudicada e a ação imuno-estimulante da adrenalina estaria elevada. Pervanidou et al. (2007) discutem a modulação destes sistemas fisiológicos sobre o processo de consolidação das memórias traumáticas e o posterior desenvolvimento do TEPT.

Pacientes com TEPT apresentam redução de volume hipocampal (Davidson & McEwen, 2012), fato que não pode ser justificado pela toxicidade dos altos níveis de cortisol (Lupien et al., 2009), como ocorre para a depressão maior. Todavia, atualmente, existem dados que mostram que pacientes com TEPT apresentam níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF - Brain-derived neurotrophic factor) reduzido (Dell'Osso et al., 2009), o que poderia levar a redução do volume hipocampal. Zhou et al. (2008) especulam que a redução do BDNF no hipocampo pode ser decorrente da redução nos níveis de serotonina. Evidências experimentais sugerem que a ocorrência de ambos os fenômenos (redução de BDNF e serotonina), por sua vez, dependem da percepção do sujeito sobre seu nível de controle sobre o estímulo estressor. A percepção de ausência de controle levaria ao desenvolvimento da chamada impotência aprendida (*learned helplessness* - Overmier & Seligman, 1967), na qual o sujeito passa a acreditar ser incapaz de mudar as circunstâncias ambientais, levando também as modificações neuroquímicas acima citadas. Em outro estudo Gatt et al. (2009) encontraram relação entre a ocorrência simultânea de determinados alelos do gene que codifica o BDNF e ocorrência de eventos traumáticos na infância com o desenvolvimento posterior de depressão.

Desse modo, constata-se que os resultados obtidos na investigação da gênese do TEPT demonstram, mais uma vez, a interdependência entre fatores ambientais (intensidade e natureza do estímulo estressor) e individuais (janelas de susceptibilidade, sexo,

temperamento, presença de alelos específicos para genes que codificam fatores relacionados a modulação da resposta de estresse) para a construção de fenótipos de maior vulnerabilidade ou resiliência aos estímulos estressores. O maior conhecimento sobre esses fatores, cuja interação se expressa como variabilidade individual, traz a perspectiva do desenvolvimento de estratégias psicoterapêuticas e farmacológicas mais eficazes para o enfrentamento das consequências neuropsicofisiológicas da exposição aos estímulos estressores.

## Referências

- American Psychological Association (2013). *The road to resilience*. Recuperado de: <<http://www.apa.org/helpcenter/road-resilience.aspx>>
- Baker, D. G., Nievergelt, C. M., & O'Connor, D. T. (2012). Biomarkers of PTSD: Neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology*, 62(2), 663-673. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.02.027
- Bedi, U. S., & Arora, R. (2007). Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *Journal of the National Medical Association*, 99(6), 642-9. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2574374/>
- Bowirrat, A., Chen, T. J., Blum, K., Madigan, M., Bailey, J. A., Chuan Chen, A. L., ... Gold, M. (2010). Neuro-psychopharmacogenetics and neurological antecedents of posttraumatic stress disorder: unlocking the mysteries of resilience and vulnerability. *Current Neuropharmacology*, 8(4), 335-358. doi: 10.2174/157015910793358123
- Bradley, R. G., Binder, E. B., Epstein, M. P., Tang, Y., Nair, H. P., & Liu, W. (2008). Influence of child abuse on adult depression: Moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 190-200. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.26
- Brune, M. (2012). Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer "vulnerability" for psychopathology or "differential susceptibility"? Insights from evolution. *BMC Medicine*, 10, 124-133. doi:10.1186/1741-7015-10-38
- Buss, D. M., & Schmitt, D. P. (1993). Sexual strategies theory: an evolutionary perspective on human mating. *Psychological Review*, 100(2), 204-232. doi: 10.1037/0033-295X.100.2.204
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Review Neuroscience*, 7, 477-484. doi:10.1038/nrn1909
- Champagner, F. A., & Curley, J. P. (2005). How social experiences influence the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 704-9. doi: 10.1016/j.conb.2005.10.001
- Clarke, A. S., & Boinski, S. (1995). Temperament in nonhuman primates. *American Journal of Primatology*, 37, 103-125. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09029.x
- Cloninger, C. R. (1994). Temperament and personality. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(2), 266-273. doi:10.1016/0959-4388(94)90083-3
- Cohen, S., & Wills, T. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychological Bulletin*, 98(2), 310-357. doi: 10.1037/0033-2909.98.2.310
- Connor, K. M., & Davidson, J. R. T. (2003). Development of a new resilience scale the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety*, 18, 76-82. doi: 10.1002/da.10113
- Cosgrove, K. P., Mazure, C. M., & Staley, J. K. (2007). Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biological Psychiatry*, 62(8), 847-55. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.001
- Creel, S. (2001). Social dominance and stress hormones. *Trends in Ecology & Evolution*, 16(9), 491-497. doi:10.1016/S0169-5347(01)02227-3
- Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity stress and interventions to promote well-being. *Nature Neuroscience*, 15(5), 689-695. doi:10.1038/nn.3093
- Del Giudice, M., Ellis, B. J., & Shirtcliff, E. A. (2011). The adaptive calibration model of stress responsivity. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 35, 1562-1592. doi 10.1016/j.neurobiorev.2010.11.007
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Del Debbio, A., Dell'Osso M.C., Bianchi, C., da Pozzo, E., ... Piccinni, A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(5), 899-902. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.04.018
- Denenberg, V. H. (1999). Commentary: is maternal stimulation the mediator of the handling effect in infancy? *Developmental Psychology*, 34(1), 1-3. doi: 10.1002/(SICI)1098-2302(199901)34:1<1::AID-DEV2>3.0.CO;2-U
- Derijk, R. H., & de Kloet, E. R. (2008). Corticosteroid receptor polymorphisms: Determinants of vulnerability and resilience. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 303-11. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.072
- De Rooij, S. R. (2013) Blunted cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychological stress: A summary of results from the Dutch Famine Birth Cohort Study. *International Journal of Psychophysiology* 90(1), 2127 doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.09.011
- Dettling, A. C., Feldon, J., & Pryce, C. R. (2002). Early deprivation and behavioral and physiological responses to social separation/novelty in the marmoset. *Pharmacology Biochemistry & Behavior Journal*, 73(1), 259-269. doi: 10.1016/S0091-3057(02)00785-2
- DeVries, A., Craft, T. K. S., Glasper, E. R., Neigh, G. N., & Alexander, J. K. (2007). Social influences on stress responses and health. *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), 587-603. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.04.007>
- Dockray, S., & Steptoe, A. (2010). Positive affect and psychobiological processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 69-75. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.006
- Driscoll, P., Escorihuela, R. M., Fernández-Teruel, A., Giorgi, O., Schwegler, H., Steimer, T., ... Tobeña, A. (1998). Genetic selection and differential stress responses. The Roman lines/strains of rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 501-10. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09029.x
- Ebner, K., Wotjak, C. T., Landgraf, R., & Engelmann, M. (2005). Neuroendocrine and behavioral response to social confrontation: Residents versus intruders, active versus passive coping styles. *Hormones and Behavior Journal*, 47(1), 14-21. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.08.002
- Fairbanks, L. A. (2001). Individual differences in response to a stranger: Social impulsivity as a dimension temperament in Vervet monkeys (*Cercopithecusaethiops*). *Journal of Comparative Psychology*, 115(1), 22-28. doi: 10.1037/0735-7036.115.1.22
- Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 446-457. doi:10.1038/nrn2649

## Resposta ao estresse: II. Resiliência e vulnerabilidade

- Flinn, Mark, V. (2006). Evolution and ontogeny of stress response to social challenger in the human child. *Developmental Review*, 26, 138-174. doi:10.1016/j.dr.2006.02.003
- Flinn, M. V., Nepomnaschy, P. A., Muehlenbein, M. P., & Ponzi, D. (2011). Evolutionary functions of early social modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis development in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1611-29. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.01.005
- Frielingsdorf, H., Bath, K. G., Soliman, F., DiFede, J., Casey, B. J., & Lee, F. S. (2010). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1208, 150-157. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05722.x
- Ganzel, B., & Morris, P. (2011). Allostasis and the developing human brain: Explicit consideration of implicit models. *Development and Psychopathology*, 2nd Special Issue on Allostasis, 23(4), 953-974. doi:10.1017/S0954579411000447
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., Gordon, E., Kemp, A. H., & Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry*, 14(7), 681-95. doi:10.1038/mp.2008.143
- Gil, S., & Caspi, Y. (2006). Personality traits, coping style, and perceived threat as predictors of posttraumatic stress disorder after exposure to a terrorist attack: A prospective study. *Psychosomatic Medicine*, 68(6), 904-909. doi:10.1097/01.psy.0000242124.21796.f8
- Gosling, S. D. (2001). From mice to men: what can we learn about personality from animal research? *Psychological Bulletin*, 127(1), 45-86. doi:10.1037/0033-2909.127.1.45
- Hagenaars, M. A., Fisch, I., & van Minnen, A. (2011). The effect of trauma onset and frequency on PTSD-associated symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 132(1-2), 192-199. doi:10.1016/j.jad.2011.02.017
- Handa, R. J., Burgess, L. H., Kerr, J. E., & O'Keefe, J. A. (1994). Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Hormones and Behavior*, 28(4), 464-476. doi:10.1006/hbeh.1994.1044
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1765-1781. doi:10.1038/sj.npp.1300506
- Helgeson, V. S. (2003). Social support and quality of life. *Quality of Life Research*, 12 (Suppl. 1), 25-31. doi:10.1023/A:1023509117524
- Hori, H., Ozeki, Y., Teraishi, T., Matsuo, J., Kawamoto, Y., Kinoshita, Y., ... Kunugi, H. (2010). Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research*, 44(14), 865-873. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.02.007
- Imanaka, A., Morinobu, S., Toki, S., & Yamawaki, S. (2006). Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behavioural Brain Research*, 173(1), 129-137. doi:10.1016/j.bbr.2006.06.012
- Karatsoreos, I., & McEwen, B. S. (2013). Resilience and vulnerability a neurobiological perspective. *F1000 Prime Reports*, 5, 13. doi:10.12703/P5-13
- Kolassa, I. T., Kolassa, S., Ertl, V., Papassotiropoulos, A., & De Quervain, D. J. (2010). The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biological Psychiatry*, 67(4), 304-308. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.009
- Koolhaas, J. M., Boer, S. F., Coppens, C. M., & Buwalda, B. (2010). Neuroendocrinology of coping styles: Towards understanding the biology of individual variation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(3), 307-321. doi:10.1016/j.yfrne.2010.04.001
- Koolhaas, J. M., Korte, S. M., De Boer, S. F., Van Der Vegt, B. J., Van Reenen, C. G., Hopster, H. J., ... Blokhuis, H. J. (1999). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(7), 925-935. doi:10.1016/S0149-7634(99)00026-3
- Korte, S. M., Koolhaas, J. M., Wingfield J. C., & McEwen, B. S. (2005). The Darwinian concept of stress: Benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(1), 3-38. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.08.009
- Kudielka, B., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: Impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1), 83-98. doi:10.1016/S0306-4530(02)00146-4
- Leuner, B., Caponiti, J. M., & Gould, E. (2012). Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*, 22(4), 861-8. doi:10.1002/hipo.20947
- Levine, S. (1962). Plasma-free corticosteroid response to electric shock in rats stimulated in infancy. *Science* 9, 135, 795-796. doi:10.1126/science.135.3506.795-a
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 434-45. doi:10.1038/nrn2639
- Mason, J. W., Wang, S., Yeruda, R., Lubin, H., Johnson, D., Bremner, J. D., Charney, D., & Southwick, S. (2002). Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program. *Psychosomatic Medicine*, 64(2), 238-246. doi:10.1097/00006842-200203000-00006
- McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2010). What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Hormones and Behavior*, 57(2), 105-11. doi:10.1016/j.yhbeh.2009.09.011
- Obradovic, J. (2012). How can the study of physiological reactivity contribute to our understanding of adversity and resilience processes in development? *Development and Psychopathology*, 24(2), 371-387. doi:10.1017/S0954579412000053
- Olf, M., Drajer, N., Langeland, W., & Gersons, B. P. R. (2007). Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bull.* 133(2), 183-204. doi:10.1037/0033-2909.133.2.183
- Onaka, T., Takayanagi, Y., & Yoshida, M. (2012). Roles of Oxytocin neurones in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 24, 587-598. doi:10.1111/j.1365-2826.2012.02300.x
- Orchinik, M. (1998). Glucocorticoids, stress, and behavior: shifting the timeframe. *Hormones and Behavior*, 34, 320-327. doi:10.1006/hbeh.1998.1488



- Overli, O., Sorensen, C., Pulman, K. G. T., Pottinger, T. C., Korzan, W., Summers, C. H., & Nilsson, G. E. (2007). Evolutionary background for stress-coping styles: Relationships between physiological, behavioral, and cognitive traits in non mammalian vertebrates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *31*(3), 396-412. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.10.006
- Overmier, J. B., & Seligman, M. E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance response. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, *63*(1), 28-33. doi: 10.1037/h0024166
- Pace, T. W., & Heim, C. M. (2011). A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: From risk factors to medical comorbidities. *Brain, Behavior, and Immunity*, *25*, 6-13. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.003
- Parker, K. J., Buckmaster, C. L., Sundlass, K., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2006). Maternal mediation, stress inoculation, and the development of neuroendocrine stress resistance in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(8), 3000-3005. doi: 10.1073/pnas.0506571103
- Pervanidou, P., Kolaitis, G., Charitaki, S., Margeli, A., Ferentinos, S., Bakoula, C., ... Chrousos, G. P. (2007). Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology*, *32*, 991-999. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.07.001
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R., & Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, *8*, 828-34. doi: 10.1038/nn1463
- Phillips, A. C., Ginty, A. T. & Hughes, B. M. (2013). The other side of the coin: Blunted cardiovascular and cortisol reactivity are associated with negative health outcomes. *International Journal of Psychophysiology* *90*(1), 1-7. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.02.002
- Santa Ana, E. J., Saladin, M. E., Back, S. E., Waldrop, A. E., Spratt, E. G., McRae, A. L., ... Brady, K. T. (2006). PTSD and the HPA axis: Differences in response to the cold pressor task among individuals with child vs. adult trauma. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(4), 501-509. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.11.009
- Sapolsky, R. (1994). Individual differences and the stress response. *Seminars in Neuroscience*, *6*, 261-269. doi: 10.1016/S0165-5728(03)00220-0
- Sapolsky, R., Romeo, R. D., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, *21*, 55-89. doi: 10.1210/er.21.1.55
- Seeman, T. E., & McEwen, B. S. (1996). Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation. *Psychosomatic Medicine*, *58*, 459-471. doi: 0033-3174/96/5f105-0459\$03
- Sinn, D. L., & Moltschanishy, N. A. (2005). Personality traits in dumpling squid (*Euprymna scolopes*): context-specific traits and their correlation with biological characteristics. *Journal of Comparative Psychology*, *119*(1), 99-110. doi: 10.1037/0735-7036.119.1.99
- Skelton, K., Ressler, K. J., Norrholm, S. D., Jovanovic, T., & Bradley-Davino, B. (2012). PTSD and gene variants new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, *62*(2), 628-637. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.013
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann, K., ... Heinz, A. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, *25*(4), 836-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1792-04.2005
- Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2012). The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science*, *338*(6103), 79-82. doi: 10.1126/science.1222942
- Souza, G. G., Mendonca-de-Souza, A. C., Barros, E. M., Coutinho, E. F., Oliveira, L., Mendlowicz, M. V., ... Volchan, E. (2007). Resilience and vagal tone predict cardiac recovery from acute social stress. *Stress*, *10*(4), 368-374. doi: 10.1080/10253890701419886
- Sriram, K., Rodriguez-Fernandez, M., & Doyle III, F. J. (2012). Modeling cortisol dynamics in the Neuro-endocrine axis distinguishes normal, depression, and post-traumatic stress disorder (PTSD) in humans. *PLoS Computational Biology*, *8*, 1-15. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002379
- Stockdale, S. E., Wells, K. B., Tang, L., Belin, T. R., Zhang, L., & Sherbourne, C. D. (2007). The importance of social context: Neighborhood stressors, stress-buffering mechanisms, and alcohol, drug, and mental health disorders. *Social Science & Medicine*, *65*(9), 1867-1881. doi: 10.1016/j.socscimed.2007.05.045
- Taylor, S. E., & Stanton, A. (2007). Coping resources, coping processes, and mental health. *Annual Review of Clinical Psychology*, *3*, 129-153. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091520
- Troisi, A. (2001). Gender differences in vulnerability to social stress a Darwinian perspective. *Physiology & Behavior Journal*, *73*(3), 443-449. doi: 10.1016/S0031-9384(01)00459-0
- Tugade, M. M., Fredrickson, B. L., & Barrett, L. F. (2004). Psychological resilience and positive emotional granularity: examining the benefits of positive emotions on coping and health. *Journal of Personality*, *72*, 1161-1190. doi: 10.1111/j.1467-6494.2004.00294.x
- Uchino, B. N., & Garvey, T. S. (1997). The availability of social support reduces cardiovascular reactivity to acute psychological stress. *Journal of Behavioral Medicine*, *20*(1), 15-27. doi: 10.1023/A:1025583012283
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 397-409. doi: 10.1038/nrn2647
- Veenema, A. H., Meijer, O. C., de Kloet, E. R., & Koolhaas, J. M. (2003). Genetic selection for coping style predicts stressor susceptibility. *Journal of Neuroendocrinology*, *15*(3), 256-267. doi: 10.1046/j.1365-2826.2003.00986.x
- Vythilingam, M., Nelson, E. E., Scaramozza, M., Waldeck, T., Hazlett, G., Southwick, ... Ernst, M. (2009). Reward circuitry in resilience to severe trauma an fMRI investigation of resilient special forces soldiers. *Psychiatry Research Neuroimaging*, *172*, 75-77. doi: 10.1016/j.pscychresns.2008.06.008
- Wong, M. C., Sun, J., Lee, A., Stewart, D., Cheng, F. F., Kan, W., & Ho, M. (2009). The impact of a newly designed resilience-enhancing programme on parent-and teacher-perceived resilience environment among Health Promoting Schools in Hong Kong. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *63*, 209-14. doi: 10.1136/jech.2008.074260
- Wu, G., Feder, A., Cohen, H., Kim, J. J., Calderon, S., Charney, D. S., & Mathe, A. A. (2013). Understanding resilience. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*, 1-15. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00010
- Yehuda, R. (2009). Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*, 56-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04979.x

## Resposta ao estresse: II. Resiliência e vulnerabilidade

- Yehuda, R., Halligan, S. L., & Bierer, L. M. (2002). Cortisol levels in adult offspring of holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(1-2), 171-180. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00043-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00043-9)
- Yoon, S. J., Jun, C. S., An, H. Y., Kang, H. R., & Jun, T. Y. (2009). Patterns of temperament and character in patients with posttraumatic stress disorder and their association with symptom severity. *Comprehensive Psychiatry Journal*, *50*, 226-231. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.08.003
- Zhou, J., Li, L. T. S., Cao, X., Li, Z., Li, W., Li, C., & Zhang, X. (2008). Effects of serotonin depletion on the hippocampal GR/MR and BDNF expression during the stress adaptation. *Behavioural Brain Research*, *195*, 129-138. doi:10.1016/j.bbr.2008.06.009
- Zimmermann, P., Brückl, T., Nocon, A., Pfister, H., Binder, E. B., Uhr, ... Ising, M. (2011) . Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study. *The American Journal of Psychiatry*, *168*, 1107-16. doi: 10.1176/appi.ajp.20

*Nicole Leite Galvão Coelho*, Doutora em Psicobiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, é Professora Adjunta III do Departamento de Fisiologia UFRN. Endereço para correspondência: Universidade Federal do Rio Grande - Departamento de Fisiologia. Caixa Postal, 1511, CEP: 59078-970, Natal, RN, Brasil. Telefone: 55 84 3215-3410. Fax: 55 84 3211-9206. E-mail: nicolelgalvaocoelho@gmail.com

*Hélderes Peregrino A. Silva*, Doutora em Psicologia Experimental pelo Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo - USP, é Professor Associado I do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN. E-mail: helderes@cb.ufrn.br

*Maria Bernardete Cordeiro de Sousa*, Doutora em Neurofisiologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Pós-doutora em Etologia Fisiológica pela University of Wisconsin/EUA, é Professora Titular do Instituto do Cérebro da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN. E-mail: mbcousa@neuro.ufrn.br

Recebido em 05.Dez.13

Revisado em 23.Jul.14

Aceito em 03.Set.14