

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA
CURSO DE DOUTORADO

**ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DO FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) NO TRANSTORNO DE
ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

SIMONE HAUCK

Autora

Porto Alegre, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA
CURSO DE DOUTORADO

**ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DO FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) NO TRANSTORNO DE
ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

Tese de doutorado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria como requisito para obtenção do título de Doutor em Psiquiatria.

SIMONE HAUCK
Autora

LÚCIA HELENA FREITAS CEITLIN
Orientadora

Porto Alegre, 2010

H368a **Hauck, Simone**

Alteração dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no transtorno de estresse pós-traumático / Simone Hauck ; orient. Lúcia Helena Freitas Ceitlin. – 2010.

81 f.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transtornos de estresse pós-traumáticos 2. Fator neurotrófico derivado do encéfalo 3. Transtornos de estresse traumático agudo 4. Memória 5. Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas I. Ceitlin, Lúcia Helena Freitas II. Título.

NLM: WM 172

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*“Aproveito aqui a oportunidade para dissuadi-los de
tomar partido numa disputa supérflua.
No cultivo da ciência, há um expediente ao qual muitos
recorrem: escolhe-se uma parte da verdade, situando-a
no lugar do todo e, em seu nome, interdita-se todo o
resto que não é menos verdadeiro”.*

(Freud 1916-17, p. 315)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Fundo de Incentivo a Pesquisa, ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, ao Serviço de Psiquiatria e ao Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e seus colaboradores, que tornaram possível a realização desse projeto.

Agradeço à equipe do Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico do HCPA (NET-TRAUMA), que participou ativamente ao longo de todo trabalho. Agradeço aos pacientes do NET-TRAUMA que dividem conosco, desde 2003, experiências muito dolorosas, nos confiando a esperança de receber ajuda e a oportunidade de aprender com eles.

Agradeço à Prof.^a Lúcia Helena, minha orientadora, pela confiança, ao longo dessa trajetória repleta de desafios. Ao Prof. Sidnei Schestatsky, que foi um modelo durante a minha formação, levando à busca pela integração do conhecimento. Ao Prof. Cláudio Eizirik pelo estímulo permanente. Agradeço ao Prof. Flávio Kapzinsky que disponibilizou seu tempo, laboratório de pesquisa e valioso conhecimento, colaborando na elaboração das hipóteses, metodologia e artigos dessa tese.

Agradeço aos alunos do curso de especialização e da residência em Psiquiatria do HCPA, por sua paixão por aprender, por sua confiança e amizade que, ao longo desses anos, foram combustível inestimável para seguir a caminhada, nos trechos mais complicados da estrada.

Em especial, agradeço ao meu filho Henrique por seu amor, mudando as perspectivas do meu caminho apenas por existir. Agradeço aos meus pais, Ricardo e Evelise, por sua capacidade de amar e por estar perto e longe o suficiente. Aos meus irmãos - Francisco, Rafael e Eduardo - avós, tios, primos e “agregados” pela sua alegre companhia. Ao Rick, pelo afeto e oportunidade de recomeçar e à minha querida amiga Luciana Terra, cujo apoio foi essencial.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASD do inglês, *Acute Stress Disorder*

BDNF do inglês, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*.

CNS do inglês, *Central Nervous System*

CRF do inglês, *Corticotrophin Release Factor*

CRH do inglês, *Corticotrophin Release Hormone*

DHEA Dehidroepiandrosterona

DSM do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual*

GABA Ácido gama-aminobutírico

GH do inglês, *Growth Hormone*

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPA do inglês, *Hypothalamo-pituitary-adrenal*

MLP Memória de Longo Prazo

MRIf Ressonância Magnética Funcional

NAc do inglês, *Nucleus Accumbens*

NET-TRAUMA Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico

NGF do inglês, *Nerve Growth Factor*

NPY Neuropeptídeo Y

PTSD do inglês, *Posttraumatic Stress Disorder*

SNC Sistema Nervoso Central

TEA Transtorno de Estresse Agudo

TEPT Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Trk do inglês, *Tyrosine Kinase Receptor*

VTA do inglês, *Ventral Tegmental Area*

RESUMO

Introdução: A prevalência ao longo da vida do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é estimada em 7-12%. O papel do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) nos processos de aprendizado, aquisição, consolidação e extinção da memória faz dele um candidato importante para a pesquisa dos fatores neurobiológicos subjacentes à patologia pós-traumática. **Objetivo:** Investigar os níveis do BDNF em pacientes com diagnóstico de transtorno de estresse agudo (TEA) e TEPT. **Método:** Um paciente com TEA e um com TEPT foram avaliados, antes e após tratamento efetivo, quanto à gravidade clínica e aos níveis de BDNF e comparados a controles normais. Em um segundo momento, 34 pacientes com TEA ou TEPT foram avaliados quanto a variáveis sócio-demográficas, gravidade clínica, tempo decorrido do trauma e níveis de BDNF e comparados a controles normais. Além disso, o grupo com trauma recente (menos de um ano da exposição) e o grupo com trauma remoto (mais de 4 anos da exposição) foram comparados entre si e com seus respectivos grupos controle. **Resultados:** Os dois pacientes avaliados antes e após tratamento tiveram níveis basais do BDNF superiores aos controles. Após o tratamento, esses níveis reduziram paralelamente à melhora clínica: 25% no caso de TEPT (tratado com psicoterapia breve e sertralina) e 65% no caso de TEA (tratado apenas com psicoterapia breve). Na segunda fase, os 34 pacientes com TEA e TEPT tiveram nível de BDNF mais alto que os controles. No entanto, o nível do BDNF foi maior logo após o evento traumático, reduzindo ao longo do tempo. Quando divididos em dois grupos de pacientes, os pacientes com trauma recente tiveram nível superior aos controles, o que não ocorreu com os pacientes com trauma remoto.

Os dois grupos tiveram níveis de BDNF diferentes. Esses achados persistiram, mesmo controlando para severidade dos sintomas, uso de medicação e história de doença psiquiátrica. **Conclusão:** Esses achados sugerem que os níveis séricos de BDNF estão aumentados no TEA e nas fases iniciais do TEPT, de forma oposta ao que ocorre nos transtornos de humor. Considerando estudos que implicam o BDNF no aprendizado e na aquisição e consolidação da memória, esse aumento poderia estar relacionado ao comportamento disfuncional e às alterações de memória típicos do TEPT. Pode-se supor que, nas fases iniciais da patologia pós-traumática, o aumento do BDNF na via mesolímbica dopaminérgica pode ser mais importante do que a sua redução em áreas hipocámpais, sendo central no desenvolvimento dos sintomas. É importante salientar que esse é um estudo preliminar, e pesquisas com amostras maiores são necessárias para confirmar os achados.

ABSTRACT

Background: The overall life-time prevalence of post-traumatic stress disorder (PTSD) is estimated at 7-12%. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the processes of learning, storage, retention and extinction of memory makes it a major candidate for investigating the neurobiological factors underlying the post-traumatic pathology. **Objective:** The aim of this study was to investigate the levels of BDNF in patients with acute stress disorder (ASD) and PTSD. **Method:** One ASD and one PTSD patient were assessed before and after effective treatment, regarding the clinical severity and the BDNF levels, and compared to age and gender matched controls. In a second phase, 34 patients with ASD or PTSD were assessed regarding socio-demographic variables, clinical severity, time elapsed since trauma, BDNF levels, and compared to matched controls. Besides, the recent trauma group (less than one year since trauma) and the remote trauma group (more than four years since trauma) were compared with each other and with their respective controls. **Results:** The two patients, evaluated before and after treatment, had basal levels of BDNF higher than that of controls. After treatment, these levels decreased in parallel with clinical improvement: 25% for PTSD (treated with brief psychotherapy, and sertraline) and 65% for ASD (treated with brief psychotherapy only). In the second phase, the 34 patients with ASD or PTSD had higher BDNF levels than controls. However, the level of BDNF was higher immediately after the traumatic event, reducing over time. When divided into two groups of patients, patients with recent trauma had higher levels than controls, which did not occur with trauma patients with remote trauma. The

two groups had different levels of BDNF. These findings persisted, even controlling for severity of symptoms, medication use and history of psychiatric disorder. **Conclusions:** These findings suggest that serum BDNF levels are increased in TEA and in the early stages of PTSD, as opposed to what happens in mood disorders. Considering studies implicating BDNF in the formation and consolidation of memory, this increase could be related to dysfunctional learning and memory disruption typical of PTSD. One can assume that in the early stages of post-traumatic pathology, the increase in BDNF in the mesolimbic dopamine pathway may be more important than its reduction in hippocampal areas, being central in the development of symptoms and dysfunctional behavioral responses. It is important to note that this is a preliminary study, and researches with larger samples are necessary to confirm those findings.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
2. RESUMO.....	8
3. ABSTRACT.....	10
4. INTRODUÇÃO.....	14
4.1 O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).....	14
4.2 Resposta ao estresse: curto prazo <i>versus</i> longo prazo	19
4.3 Trauma precoce e alterações na resposta ao estresse.....	22
4.4 Alterações estruturais, funcionais e genéticas no TEPT.....	24
4.5 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), aprendizado e memória.....	26
4.6 O Papel do BDNF na resposta ao estresse.....	31
5. JUSTIFICATIVA.....	36
6. HIPÓTESE DE PESQUISA.....	37
7. OBJETIVOS.....	38
8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
9. ARTIGOS.....	41
9.1 ARTIGO 1.....	41
“Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and posttraumatic stress disorder: a case report study”	

9.2 ARTIGO 2.....	46
“Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology”	
10. DISUSSÃO.....	51
11. REFERÊNCIAS.....	58
12. ANEXO 1 – PROTOCOLO.....	74
13. ANEXO 2– CONSENTIMENTO INFORMADO.....	81

4. INTRODUÇÃO

4.1 O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)

Embora os quadros psiquiátricos ou “neuroses traumáticas” desencadeadas pela Primeira Guerra Mundial tenham sido descritos por Freud, foi Abram Kardiner, a partir dos achados clínicos observados em sobreviventes da Segunda Guerra Mundial, que descreveu pela primeira vez um quadro marcado por permanente hipervigilância e sensibilidade às ameaças ambientes, que já estava presente no campo de batalha, mas persistia além do “retorno para casa”, podendo estender-se sem modificações por toda a vida do indivíduo. Kardiner chamou esse quadro de “*fisioneurose*”, fazendo alusão direta aos aspectos neurofisiológicos associados às patologias secundárias à exposição a eventos traumáticos já nas primeiras definições do que seria depois conceituado como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Kardiner 1959; Van der Kolk, Weisaeth et al. 1996; Schestatsky, Shansis et al. 2003).

A inclusão do diagnóstico de TEPT no DSM-III, em 1980, a partir da observação dos sintomas dos sobreviventes de situações traumáticas, possibilitou a realização de pesquisas sistemáticas, que investigaram extensamente a patologia pós-traumática nas últimas décadas. Breslau e cols. encontraram uma

prevalência de TEPT ao longo da vida de 11% para mulheres e 5,5% para os homens, enquanto Kessler e cols. encontraram nos Estados Unidos uma prevalência do transtorno ao longo da vida entre 8 e 12%, que foi em média duas vezes mais freqüente nas mulheres. Utilizando os critérios do DSM-III-R, os achados do *US National Comorbidity Survey* evidenciaram que mais de 50% dos entrevistados foram expostos a pelo menos um evento traumático ao longo da vida, e que aproximadamente 8% destes homens e 20% destas mulheres desenvolveram TEPT (Breslau, Davis et al. 1991; Kessler, Sonnega et al. 1995; Breslau 2001). A significativa prevalência encontrada nesses estudos, o envolvimento aparente de aspectos neurofisiológicos na psicopatologia do TEPT e o fato de que apenas uma parcela dos indivíduos expostos desenvolve a doença levaram à realização de inúmeras pesquisas com o objetivo de identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento do transtorno, aspectos neurobiológicos subjacentes e alternativas terapêuticas mais eficazes para seu tratamento.

O TEPT se caracteriza por uma “hiperfixação” da memória traumática e pela identificação disfuncional de estímulos ambientais que disparam a “reação de alarme” do cérebro, frente a situações de perigo. Os sintomas do TEPT são agrupados em 3 clusters descritos no DSM-IV: revivência/re-experienciação, esquiva/evitação e hiperexcitabilidade. A maior modificação advinda dos primeiros estudos epidemiológicos que usaram os critérios do DSM-III foi quanto à definição de trauma como “uma experiência fora da normalidade”. As pesquisas apontaram que, em uma parcela significativa dos casos, os desencadeantes típicos do TEPT são eventos relativamente comuns na vida das pessoas. A partir desses achados,

a definição de trauma no DSM-IV passa a ser uma “experiência de ameaça a vida ou à integridade física, vivenciada com intenso medo, desamparo ou terror”. A percepção do perigo, mais do que o perigo real, parece determinar as respostas neurofisiológicas que podem levar ao quadro de TEPT (American Psychiatric Association 2002; Schestatsky, Shansis et al. 2003).

Um estudo que avaliou 600 mulheres vítimas de violência sexual evidenciou, utilizando um modelo de regressão, que o grau de percepção de perigo/ameaça durante o ataque, auto-acusações quanto ao evento, avaliações negativas dos pares e estratégias evitativas de *coping* foram bons preditores da severidade dos sintomas de TEPT, enquanto as variáveis pré-trauma e aquelas relacionadas ao estupro em si não estiveram associadas ao prognóstico. O único fator protetor foi a percepção sobre o grau de controle sobre a situação atual (Ullman, Filipas et al. 2007).

Segundo o DSM-IV, o diagnóstico de TEPT pressupõe que o indivíduo preencha o critério “A1”, ou seja, vivenciar ou testemunhar um ou mais eventos traumáticos, que envolvam morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros e o critério “A2” que implica uma resposta emocional de medo intenso, impotência ou horror. Além disso, deve preencher pelo menos 1 dos 5 critérios “B” (re-experienciação intrusiva), 3 dos 7 critérios “C” (evitação e embotamento) e 2 dos 5 critérios “D” (*hyperarousal* ou excitabilidade aumentada). A duração dos sintomas deve ser superior a 1 mês, além de causar sofrimento ou prejuízo significativo. O diagnóstico de Transtorno de Estresse Agudo (TEA) se aplica do 2º ao 29º dia após o trauma e requer a

presença de sintomas “A,” “B,” “C” e “D”, além de pelo menos 3 de 5 sintomas dissociativos listados (distanciamento ou ausência de resposta emocional, redução de consciência quanto as coisas que o rodeiam, desrealização, despersonalização e amnésia dissociativa), prejuízo funcional e exclusão de patologias de base que possam explicar os sintomas (American Psychiatric Association 1994).

De acordo com a descrição de Kardiner, diversos estudos evidenciaram que o TEPT é uma patologia crônica e está associado à grande morbidade e prejuízo funcional mesmo em suas formas subclínicas. A taxa de remissão do TEPT crônico após 5 anos foi de apenas 18%, e as taxas de desemprego e prejuízo funcional nas formas subclínicas foram semelhantes as do TEPT completo. Em mais de um terço dos casos, o quadro de TEPT persistiu anos após a ocorrência do trauma mesmo com o tratamento adequado (Breslau, Glenn et al. 1991; Zlotnick, Franklin et al. 2002).

No entanto, mesmo em contextos de estresse extremo, como nos campos de concentração, uma parcela dos indivíduos expostos não desenvolve TEPT. Um estudo que investigou, ao longo de dois anos, a incidência de TEPT em 2752 indivíduos que residiam em Nova Iorque, na época do atentado ao World Trade Center, evidenciou que, mesmo nos grupos em que a exposição foi extrema, aproximadamente um terço das pessoas foi resiliente (Adams and Boscarino 2006).

Pesquisas com indivíduos expostos a situações traumáticas na vida adulta apontam diversos fatores que ocorrem antes, durante e após o evento traumático como relevantes do ponto de vista de risco e resiliência. Além das particularidades do trauma (grau de exposição, natureza e percepção do evento traumático), a gravidade dos sintomas de TEPT no período agudo, a presença de dissociação e o diagnóstico de TEA foram fortemente correlacionados com a severidade e com a manutenção do quadro (Shalev, Peri et al. 1996; Blanchard, Hickling et al. 1997; Frommberger, Stieglitz et al. 1998; Birmes, Carrerras et al. 2001; Marshall and Schell 2002; Birmes, Brunet et al. 2003). O diagnóstico de TEA, no entanto, vem sendo questionado como um bom “rastreador” de casos que potencialmente mereceriam tratamento precoce, pois, embora de fato esteja associado à pior prognóstico, exclui uma parcela importante de pacientes que irão desenvolver TEPT, ao priorizar os sintomas dissociativos para o seu diagnóstico. A severidade inicial dos sintomas de TEPT e a incapacidade de retornar ao funcionamento habitual parecem melhor preditores da evolução da psicopatologia traumática (Marshall, Spitzer et al. 1999; Marshall and Schell 2002; Ballenger, Davidson et al. 2004; Hauck 2008).

Presença de doença psiquiátrica prévia, capacidade cognitiva, história passada de trauma, características da personalidade do indivíduo, separação precoce dos pais, qualidade do vínculo com os pais na infância e qualidade da rede social e do suporte emocional disponíveis também se mostraram particularmente importantes quando pensamos em vulnerabilidade (Breslau, Glenn et al. 1991; Breslau, Davis et al. 1997; Ullman and Filipas 2001; McNally 2003; Hauck, Schestatsky et al. 2007).

Ao revisar os fatores envolvidos no aumento de risco para o desenvolvimento do TEPT, Yehuda (2004) concluiu que a resposta inicial ao medo é biológica, mas é influenciada pela interpretação subjetiva, que depende da história pessoal do indivíduo. Nesse modelo, a recuperação de uma situação traumática envolveria o confronto com a vulnerabilidade de uma forma que promovesse aprendizado e resiliência. Uma resposta alterada ao “medo” em indivíduos suscetíveis pode “perpetuar esse estado de medo”, levando a uma condição biológica desadaptativa (Yehuda 2004). De fato, uma série de estudos tem apontado a interpretação e a significação subjetiva do evento em si e dos sintomas desencadeados por ele como centrais no desenvolvimento e na manutenção do TEPT (Dunmore, Clark et al. 1999; Ehlers and Clark 2000; Dunmore, Clark et al. 2001; Gershuny, Cloitre et al. 2003; Lapsa and Alden 2003).

4.2 Resposta ao estresse: curto prazo *versus* longo prazo

Do ponto de vista neurobiológico, a resposta ao estresse envolve o reconhecimento da situação de perigo e o julgamento de sua intensidade, processo que tem participação direta da amígdala. A partir da sinalização do perigo, ocorre o desencadeamento de uma cascata de eventos que envolvem diversas zonas cerebrais. Dentre essas estão o *locus ceruleus* e suas projeções para os centros cerebrais de memória atenção e emoção; a ponte reticular caudal, responsável pela ativação da resposta de “sobressalto” (*startle response*); o hipotálamo lateral e a medula ventral rostral, responsáveis pela ativação do sistema simpático; o trato solitário, que ativa o sistema parassimpático e a *stria terminalis*, que ativará o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Hauck 2008).

Há um aumento do fator liberador da corticotrofina (CRF) em nível central, promovendo a liberação de corticotrofina pela hipófise, que por sua vez levará ao aumento da adrenalina e do cortisol circulantes liberados pela adrenal. No caso de uma resposta normal, estes níveis voltarão ao basal algumas horas após o término do estressor (Ballenger, Davidson et al. 2004; Yehuda 2004). Paradoxalmente, uma série de estudos evidenciou que indivíduos com TEPT têm níveis de cortisol mais baixos que controles normais e uma resposta exacerbada no teste de supressão com dexametasona. Indivíduos com níveis mais baixos de cortisol, no período imediatamente após o trauma, tiveram um risco maior de desenvolver a doença (Yehuda 2004). Em um estudo que investigou a associação dos níveis de cortisol urinário com a evolução do quadro de TEPT, ao longo de 10 anos, em 28 sobreviventes do holocausto, o nível inicial de cortisol foi melhor preditor do diagnóstico após 10 anos do que variáveis psicológicas, inclusive a exposição a novos eventos traumáticos no período de seguimento. Além disso, os níveis de cortisol aumentaram naqueles pacientes que melhoraram ao longo do tempo e vice-versa, levando os autores a concluir que os níveis de cortisol estão associados não apenas ao desenvolvimento, mas à evolução do quadro de TEPT (Yehuda, Morris et al. 2007). Vale salientar que esses achados são opostos aos encontrados na depressão, onde se observam níveis aumentados de cortisol e uma resposta diminuída no teste de supressão com dexametasona.

No entanto, em conformidade com achados em modelos animais, apesar dos níveis diminuídos de cortisol circulante, indivíduos com TEPT apresentam um nível de CRF aumentado. A partir disso, alguns autores sugerem que o cortisol teria papel importante no *feed back* negativo em nível central, que interromperia o

“estado de resposta ao estresse”, sendo a incapacidade de voltar ao funcionamento basal mais importante do que a intensidade da resposta inicial no desenvolvimento da psicopatologia (Baker, Helmes et al. 1984; Pagani, Hogberg et al. 2005). A percepção do TEPT como uma falha na interrupção da resposta ao estresse sugere que alterações no funcionamento do SNC que podem ser adaptativas frente à resposta ao estresse em curto prazo podem se tornar deletérias com o passar do tempo.

Embora o aumento inicial do cortisol esteja associado a respostas adaptativas ao estresse, a exposição prolongada a níveis aumentados de cortisol é associada a eventos adversos como hipertensão, imunossupressão, doença cardiovascular e outros problemas de saúde (Karlmann, Singer et al. 2002). No cérebro, o excesso de cortisol foi associado a modificações estruturais no hipotálamo e amígdala em humanos e animais, dentre as quais está a atrofia de alguns tipos de células neuronais, além de alterações persistentes no eixo HPA (Baker, Helmes et al. 1984; Heim and Nemeroff 2001; Pagani, Hogberg et al. 2005; McEwen and Milner 2007; Brown, Woolston et al. 2008). Zhang e cols. propuseram a ação do corticóide sobre o potencial de membrana mitocondrial como um possível mecanismo apoptótico nos neurônios do hipocampo (Zhang, Zhou et al. 2006).

O papel tóxico dos glicocorticóides sobre o SNC e sua interação com outros fatores como as neurotrofinas e os marcadores de resposta inflamatória constituem um foco importante de pesquisa para o entendimento da evolução da

patologia pós-traumática e do impacto dos eventos traumáticos sobre os diversos sistemas de resposta ao estresse.

4.3 Trauma precoce e alterações no sistema de resposta ao estresse

Estudos em humanos demonstram que o abuso e a negligência na infância, bem como outros tipos de trauma infantil, estão consistentemente associados ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade na vida adulta (Bremner, Southwick et al. 1993; Kessler, Davis et al. 1997; Bremner, Vythilingam et al. 2003). Tal achado implica a existência de alterações persistentes, secundárias à exposição ao estresse precoce, que poderiam constituir marcadores de risco em longo prazo. A investigação desses marcadores ao longo do tempo poderia auxiliar no entendimento da resposta ao estresse em curto e longo prazo, possibilitando o desenvolvimento de intervenções mais efetivas e a identificação de indivíduos sob risco.

Avaliando o trauma precoce como um fator de risco para a ocorrência de respostas disfuncionais ao estresse na vida adulta. Otte e cols., ao apresentarem um vídeo com cenas de oficiais da polícia em situações de estresse importante, demonstrando um maior aumento dos níveis de catecolaminas, frente à exposição, em recrutas da academia de polícia americana que foram vítimas de trauma na infância, quando comparados com seus colegas (Otte, Neylan et al. 2005).

Seguindo os achados em modelos animais, que apontam um aumento do CRF em nível central e da resposta dos sistemas neurondócrino e simpático ao

estresse em animais adultos que foram expostos a situações traumáticas no início da vida (Coplan, Andrews et al. 1996; Liu, Diorio et al. 1997; Coplan, Trost et al. 1998), Nemeroff (2004) propôs que a associação entre o trauma infantil e a predisposição a transtornos de ansiedade estaria relacionada a um aumento da resposta neuroendócrina ao estresse na vida adulta (Nemeroff 2004).

Atualmente, já é consenso, a partir de estudos em modelos animais, que situações adversas no início da vida são modificadores definitivos do sistema de resposta ao estresse, ocasionando mudanças persistentes no funcionamento mental e no comportamento (de Kloet, Sibug et al. 2005). Utilizando a separação materna precoce como um modelo de estresse, Hancock e cols. encontraram uma predisposição aumentada da ocorrência de compulsão alimentar em resposta ao estresse em ratos expostos a deficiência de cuidado materno (Hancock, Menard et al. 2005), enquanto Fish e cols. identificaram o impacto da qualidade da relação precoce de cuidado na expressão do gene do receptor de glicocorticóide hipocampal. Tal efeito sobre o perfil genético implica uma influência direta na regulação do eixo HPA e no desenvolvimento emocional e cognitivo, através da ação sobre os mecanismos neurais subjacentes, predispondo o indivíduo a uma resposta mais ou menos adaptativa a situações enfrentadas na vida adulta (Fish, Shahrokh et al. 2004).

Fatores pré-natais e perinatais também foram implicados. Um estudo de bebês de mães que estavam grávidas durante o ataque ao World Trade Center e que posteriormente desenvolveram TEPT demonstrou uma diminuição do cortisol salivar dos bebês. Esse achado sugere que elevações dos glicocorticóides

secundárias ao estresse durante a gestação podem afetar o desenvolvimento cerebral do feto, induzindo mudanças persistentes no sistema de regulação de glicocorticóides (Yehuda, Engel et al. 2005).

Ao revisar pesquisas que investigaram o impacto dos maus-tratos na infância sobre a psicobiologia dos indivíduos, Grassi-Oliveira e cols. encontraram que as conseqüências estruturais dos maus tratos incluem anormalidades no desenvolvimento do corpo caloso, neocortex esquerdo, hipocampo e amígdala; as funcionais incluem aumento da irritabilidade em áreas do sistema límbico, disfunções do lobo frontal e redução da atividade funcional do vernis cerebelar; e as conseqüências neuro-humorais englobam a reprogramação do eixo HPA e subseqüentemente da resposta ao estresse (Grassi-Oliveira, Ashy et al. 2008).

4.4 Alterações estruturais, funcionais e genéticas no TEPT

Estudos de neuroimagem consolidaram a importância do sistema límbico no desenvolvimento do TEPT e na regulação da resposta ao estresse. Além de um menor volume do hipocampo, uma resposta exagerada da amígdala, juntamente com uma incapacidade de habituação dessa resposta frente à exposição a estímulos negativos repetidos foram implicados (Gilbertson, Shenton et al. 2002; Smith, Lam et al. 2002; Protopopescu, Pan et al. 2005; Shin, Wright et al. 2005)

Um estudo que comparou mulheres com história de abuso sexual, com e sem TEPT, e controles demonstrou uma falha na ativação e um volume 16%

menor do hipocampo naquelas com história de abuso sexual e TEPT, em comparação às com história de abuso sem TEPT. Mulheres com abuso e TEPT tiveram um volume hipocampal 19% menor do que controles (Bremner, Vythilingam et al. 2003).

Estudos transgeracionais demonstraram que o TEPT ocorre com maior frequência em algumas famílias e que gêmeos monizigóticos apresentam maior concordância do que gêmeos dizigóticos, quando expostos a eventos traumáticos (Stein, Jang et al. 2002; Koenen, Lyons et al. 2003). No entanto, um artigo de revisão sobre genes candidatos no TEPT não encontrou resultados consistentes, sugerindo serem necessários estudos de maior qualidade metodológica, que focalizem endofenótipos específicos, especialmente por se tratar de uma patologia em que há uma marcada interação entre fatores constitucionais e ambientais (Broekman, Olf et al. 2007).

No caso específico do TEPT, além da disfunção do sistema de alarme e do eixo HPA, os processos de aquisição, consolidação, evocação e extinção da memória são de especial interesse. O TEPT é uma doença em que ocorre uma “hiperfixação” da memória traumática, concomitantemente a um déficit em vários domínios cognitivos da memória, recursos de atenção de alto nível, função executiva e memória de trabalho (Lagarde, Doyon et al.).

Um estudo de Sakamoto e cols. demonstrou uma ativação excessiva da área hipocampal esquerda, associada à memória episódica e autobiográfica, em oposição a uma diminuição de atividade da rede fronto-parietal ventral, associada

ao processamento da atenção visual. Esses achados são consistentes com a ocorrência de sintomas de revivência e re-experiência na vigência da diminuição de atenção e da capacidade de concentração (Tanaka, Sakamoto et al. 1998).

A alta prevalência do TEPT e os mecanismos de aprendizado e condicionamento disfuncionais envolvidos caracterizam um modelo especialmente interessante para as pesquisas que buscam elucidar a interface entre as experiências ambientais, os sistemas neurobiológicos e as percepções e respostas emocionais, comportamentais e cognitivas dos indivíduos ao longo do tempo. Podemos chamar o estudo dessa interface de psicobiologia (Feder, Nestler et al. 2009).

4.5 BDNF, aprendizado e memória

O BDNF é uma neurotrofina e, ao lado do NGF, NT-3 e NT-4/5, compõe a família das neurotrofinas nos mamíferos. As neurotrofinas são primeiramente sintetizadas em sua forma precursora: as pro-neurotrofinas, que posteriormente são clivadas por pro-converteases, gerando as proteínas maduras. Todas as neurotrofinas têm uma estrutura básica comum com domínios variáveis que determinam a ligação a seus receptores específicos e resultante ação biológica. Todas se ligam aos receptores $p75^{NGFR}$, mas interagem seletivamente com seus receptores proteína kinase de alta afinidade da família *trk* (*tyrosine kinase receptor*). O BDNF tem seus efeitos predominantemente mediados pela interação com o TrkB. Os diferentes sítios de ligação e afinidades do $p75^{NGFR}$ na interação

com as neurotrofinas parecem um elemento fundamental no tipo de resposta biológica desencadeada. Os receptores $p75^{NGFR}$ podem causar apoptose em diversos sistemas, mas quando co-expressados com os receptores *trk* apropriados podem contribuir para a sobrevivência celular, crescimento neural, transmissão sináptica, plasticidade e migração celular. Estudos recentes, no entanto, demonstraram que o NGF e o BDNF podem ser secretados como propeptídios, que tem alta afinidade pelo $p75^{NGFR}$, e induzem apoptose em culturas de neurônios. Esses achados são importantes, pois apontam que o balanço entre as formas precursoras e maduras pode ser fundamental para determinar efeito pro ou anti apoptótico, especialmente em situações de injúria, neurodenervação, inflamação ou estresse (Tapia-Arancibia, Rage et al. 2004).

A maior parte dos efeitos do BDNF no SNC é mediada por seu receptor de alta afinidade *TrkB*. No entanto, existem diferentes isoformas do *TrkB*: longa (*TrkB.FL*) e truncada (*TrkB.T*). Ambas são biologicamente ativas e presentes nos neurônios do SNC, mas parecem exercer diferentes funções. A forma truncada está associada a efeito predominantemente negativo. Diversos estudos têm demonstrado que os receptores *TrkB* são muito sensíveis a diversas condições experimentais e fisiológicas, e que a proporção entre a forma longa e truncada está associada a regulação do desenvolvimento, maturação e manutenção de diversas redes neuronais (Tapia-Arancibia, Rage et al. 2004).

Estudado inicialmente, por seu papel central no desenvolvimento SNC, o BDNF foi implicado, recentemente, em vários aspectos do funcionamento do SNC em adultos, particularmente em relação à plasticidade neuronal, neurogênese e

resposta a danos cerebrais (Post 2007). O BDNF tem um papel importante no aprendizado, motivação e regulação do humor. Níveis periféricos diminuídos de BDNF foram encontrados nos transtornos do humor, e inibidores da recaptção de serotonina e estabilizadores de humor parecem aumentar esses níveis (Cunha, Frey et al. 2006; Sen, Duman et al. 2008). No entanto, um estudo recente realizado por Kauer-Sant'Anna e cols. evidenciou que a diminuição dos níveis do BDNF estaria presente apenas nas fases mais tardias do transtorno de humor bipolar, sendo, juntamente com a alteração de marcadores inflamatórios, um possível marcador da progressão da doença (Kauer-Sant'Anna, Kapczinski et al. 2009).

Uma série de estudos recentes implicou o BDNF nos processos de consolidação, retenção e extinção da memória, fazendo dessa neurotrofina um interessante foco de pesquisa na investigação dos efeitos biológicos do trauma (Chhatwal, Stanek-Rattiner et al. 2006; Heldt, Stanek et al. 2007; Bekinschtein, Cammarota et al. 2008; Yu, Wang et al. 2009).

O BDNF é imprescindível no processo de aquisição da memória de longo prazo (MLP). A formação da MLP envolve a persistência da informação ao longo do tempo, apesar da curta duração e rápido *turnover* de seu substrato molecular. Atualmente, é amplamente aceito que a formação da MLP depende da síntese protéica “de novo” e da ação do BDNF no hipocampo. Bekinschtein e cols. demonstraram, em ratos, que, 12 horas após uma tarefa de aprendizado associativo, há uma fase ligada a síntese protéica dependente da presença do BDNF, no hipocampo, que é crítica para a persistência da memória. Esses

achados sugerem que uma fase de estabilização tardia é especificamente necessária para a manutenção, mas não para a aquisição da memória. Os autores propõe que a formação e a persistência da memória têm alguns mecanismos moleculares em comum, mas que etapas recorrentes posteriores, similares à etapa de aquisição/consolidação, ocorrem no hipocampo para a manutenção da memória adquirida (Bekinschtein, Cammarota et al. 2007; Bekinschtein, Cammarota et al. 2008).

A ação do BDNF mediada pelo TrkB é reconhecida como fundamental aos processos de aprendizado. A inoculação da forma curta do receptor TrkB.t1, de ação dominante negativa, para antagonizar a ação do BDNF durante a fase de extinção do medo condicionado, levou a uma extinção momentânea bem sucedida, mas que não persistiu, sugerindo que a ativação dos receptores TrkB da amígdala é essencial para a consolidação efetiva da extinção da memória (Chhatwal, Stanek-Rattiner et al. 2006). Ao pesquisar o efeito do polimorfismo val66met do BDNF, Egan e cols. encontraram um efeito sobre a secreção do BDNF, a função do hipocampo e a memória em humanos. O alelo val66met foi associado a prejuízo da memória episódica e à ativação anormal do hipocampo, medida pela ressonância magnética funcional (MRIf) (Egan, Kojima et al. 2003).

Em um estudo com indivíduos normais, em que uma tarefa de memória declarativa foi realizada ao mesmo tempo em que a atividade hipocampal foi medida através de MRIf, indivíduos com polimorfismo val66met tiveram menor atividade hipocampal, tanto durante a aquisição quanto na evocação da memória. A interação entre o genótipo e a resposta do hipocampo durante a aquisição da

memória foi responsável por 25% da variação total no desempenho. Esses dados implicam um mecanismo genético específico responsável por uma variação substancial no funcionamento da memória declarativa, sugerindo que os efeitos básicos do BDNF na função hipocampal em modelos animais são também importantes em humanos (Hariri, Goldberg et al. 2003). Em outro estudo, que acompanhou 350 indivíduos oriundos de 47 famílias com história de transtorno bipolar, indivíduos que foram vítimas de abuso sexual tiveram pior desempenho em testes de memória. O alelo menos funcional do BDNF e da apolipoproteína E interagiram com o abuso sexual, resultando no impacto sobre a memória (Savitz, van der Merwe et al. 2007).

Por outro lado, um estudo recente, que avaliou o efeito comportamental da exposição crônica ao BDNF em uma linhagem de ratos com expressão aumentada do BDNF em diversas estruturas cerebrais como hipocampo, striatum, neocortex e amígdala, demonstrou que o aumento crônico generalizado da expressão do BDNF no SNC levou a uma série de deficiências de aprendizado e prejuízo na memória de curto prazo. Esse achado sugere que o aumento generalizado do BDNF no SNC pode levar a efeitos adversos no aprendizado e na formação da memória (Cunha, Angelucci et al. 2009).

4.6 O Papel do BDNF na resposta ao estresse

Estudos em modelos animais de estresse evidenciaram uma redução do BDNF mRNA no giro dentado do hipocampo, que poderia estar associada às alterações nessa estrutura observadas no TEPT. Rasmusson e cols. demonstraram uma *downregulation* do BDNF mRNA no giro dentado hipocampal com a re-exposição a pistas associadas previamente a choques elétricos (Rasmusson, Shi et al. 2002). Da mesma forma, Kozlovsky e cols. evidenciaram uma *down-regulation* de longa duração do BDNF mRNA e uma *up-regulation* do TrkB mRNA, na subregião C1 do hipocampo, em ratos que apresentaram padrões disruptivos de resposta comportamental similares ao TEPT, quando expostos a situações de estresse. No entanto, os achados foram consistentes ao longo de todo o estudo apenas nessa região do hipocampo (Kozlovsky, Matar et al. 2007).

Ao estudar o impacto imediato e tardio da exposição ao estresse na fase juvenil e adulta de roedores, Bazak e cols. encontraram que a exposição juvenil foi associada a aumento do comportamento de ansiedade, da resposta de sobressalto e diminuição dos níveis de cortisol. Na fase adulta, houve aumento da ansiedade, resposta de sobressalto e aumento do cortisol. Nas duas fases, com a re-exposição, houve diminuição do aumento do cortisol e da expressão do mRNA e da proteína do BDNF na subregião C1 do hipocampo (Bazak, Kozlovsky et al. 2009).

Por outro lado, ratos submetidos a um modelo de estresse precoce de separação da mãe, quando expostos a estresse na vida adulta, apresentaram um

aumento de neurotrofinas (BDNF, NGF e NT-3) no hipocampo dorsal e ventral em relação a controles. No entanto, nesse estudo, não houve diferença entre os grupos nos testes de ansiedade ou na função do eixo HPA, e os autores sugerem que a exposição precoce poderia levar ao desenvolvimento de uma resposta protetora, mediada por neurotrofinas, em exposições subseqüentes. (Faure, Uys et al. 2007).

Em macacos *rhesus* submetidos a condições adversas precoces (criação por grupo de pares em vez de parental), as fêmeas apresentaram aumento significativo dos níveis do BDNF e comportamento passivo, bem como estereotipias e comportamento auto-dirigido observados nos dois sexos; enquanto os machos apresentaram aumento dos níveis de NGF paralelamente a marcadores “clássicos” da resposta ao estresse como cortisol e GH, implicando uma resposta diferente entre os sexos. Os autores sugerem que o aumento do BDNF especificamente em fêmeas, frente à adversidade precoce, pode estar correlacionado a maior vulnerabilidade a transtornos do humor na vida adulta (Cirulli, Francia et al. 2009).

A ação do BDNF na via dopaminérgica mesolímbica em modelos animais de estresse pode ser um caminho interessante para compreender seu papel na aquisição disfuncional da memória traumática e no aprendizado e comportamento desadaptativos característicos do TEPT. Em um modelo denominado “*social defeat stress*”, ratos expostos à agressão repetida por pares desenvolvem uma aversão duradoura ao contato social, que pode ser parcialmente revertida por administração continuada de antidepressivos. Utilizando uma linhagem de ratos

com *knockdown* do gene do BDNF especificamente na via dopaminérgica mesolímbica, Berton e cols. demonstraram que o BDNF é necessário para o desenvolvimento da aversão social nesse modelo. O perfil genético no núcleo accumbens (NAc) indica que o *knockdown* do gene do BDNF nessa via oblitera o efeito da agressão repetida na expressão gênica nesse circuito, efeito similar ao observado com o uso continuado de antidepressivo. Esses achados estabelecem um papel essencial do BDNF, intermediando as modificações neuronais duradouras e a plasticidade de comportamento em resposta a experiências sociais aversivas. A via dopaminérgica mesolímbica é composta pelos neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral (VTA) e suas projeções para o NAc e permite ao indivíduo identificar estímulos emocionais significativos no ambiente, aprender sobre os possíveis desfechos associados a esse estímulo e expressar resposta apropriada de aproximação ou evitação (Berton, McClung et al. 2006).

Krishnan e cols., ao propor um modelo baseado em parâmetros moleculares e eletrofisiológicos para avaliar as características associadas à resiliência no modelo de “*social defeat stress*”, encontraram que ratos em que não ocorria aumento da expressão do BDNF no NAc eram mais resilientes aos efeitos deletérios do estresse como evitação social, estilo de *coping* passivo e anedonia (Krishnan, Han et al. 2007).

Em um modelo de depressão em ratos, que utilizou como parâmetro o tempo decorrido até a imobilidade em um teste de estresse de natação, Eisch e cols. evidenciaram um papel pró-depressivo do BDNF na via mesolímbica VTA-NAc. A da injeção de BDNF na VTA foi associada à latência até imobilização 57%

mais curta; enquanto, a inoculação da forma truncada do receptor TrkB (de efeitos dominantes negativos) resultou em uma latência até 5 vezes superior comparado a inoculação da forma longa (Eisch, Bolanos et al. 2003). Em conjunto, essas evidências sugerem que tanto estressores quanto antidepressivos parecem exercer papéis opostos no hipocampo e na via VTA-NAc.

Poucos estudos investigaram a associação entre trauma, BDNF e psicopatologia na vida adulta em humanos. Kauer-Sant'Anna e cols. encontraram menores níveis de BDNF em pacientes bipolares expostos a situações traumáticas ao longo da vida, sugerindo que os níveis de BDNF poderiam estar associados à maior morbidade nesses pacientes (Kauer-Sant'Anna, Tramontina et al. 2007). Grassi-Oliveira e cols. encontraram menores níveis de BDNF em mulheres com depressão em relação a controles, sendo que aquelas expostas à negligência física na infância apresentaram menores níveis que controles e pacientes sem história de negligência física. Os níveis do BDNF foram correlacionados negativamente com a morbidade psicológica e positivamente com o desempenho nos testes de memória verbal, particularmente no processo de armazenamento (Grassi-Oliveira, Stein et al. 2008).

Embora estudos em pacientes com transtornos de humor tenham evidenciado uma associação entre história de trauma, sintomas de humor e níveis de BDNF, não se sabe se essas alterações estão presentes em pacientes com trauma e sem transtorno do humor. O papel bem estabelecido do BDNF nos processos de aprendizado e aquisição da memória, centrais na psicopatologia do TEPT, e os estudos em animais implicando diretamente o BDNF em modelos de

estresse o tornam um excelente candidato para pesquisas que busquem investigar os aspectos neurobiológicos subjacentes a psicopatologia pós-traumática.

5. JUSTIFICATIVA

A alta prevalência de eventos traumáticos, a gravidade e cronicidade dos quadros psicopatológicos que podem advir da exposição a esses eventos e a disponibilidade limitada de alternativas terapêuticas para o tratamento e prevenção do TEPT justificam a necessidade de mais estudos sobre as bases neurobiológicas e características clínicas da resposta ao trauma.

O envolvimento dos mecanismos de formação da memória na psicopatologia do TEPT; o acúmulo de evidências, tanto em humanos quanto em modelos animais, do envolvimento do BDNF nos processos de formação da memória; a ação oposta, mas significativa, do BDNF no hipocampo e na via VTC-NAc nos modelos animais de depressão e estresse e a escassez de estudos que avaliem o BDNF nas diferentes fases da psicopatologia pós-traumática em humanos fazem do BDNF um importante candidato em pesquisas que objetivem ampliar o estudo da psicobiologia do TEPT.

6. HIPÓTESE DE PESQUISA

- Os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) seriam diferentes em pacientes com diagnóstico de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de estresse agudo (TEA) em relação a controles normais;
- Os níveis do BDNF seriam diferentes, em relação à primeira avaliação no ambulatório, após tratamento eficaz e melhora clínica dos pacientes;
- Os níveis de BDNF seriam diferentes nas fases iniciais e tardias da psicopatologia pós-traumática.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo geral

- Investigar a alteração dos níveis periféricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes com diagnóstico de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de estresse agudo (TEA).

7.2 Objetivos específicos

- Comparar os níveis de BDNF em pacientes com diagnóstico de TEA e TEPT a controles normais;
- Investigar a associação entre melhora clínica e níveis de BDNF em dois casos atendidos no ambulatório do Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NET-TRAUMA), sendo um deles tratado apenas com psicoterapia;
- Comparar os níveis do BDNF nas fases iniciais e tardias da psicopatologia pós-traumática.

8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foi apresentado para todos os participantes um termo de consentimento informado (Anexo 2). Foi garantido pelos entrevistadores o caráter confidencial das entrevistas e a não veiculação da identidade das pacientes em hipótese alguma. Os pacientes puderam optar por não participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo ao tratamento na instituição.

A coleta de dados foi realizada em ambiente reservado. Esse tipo de entrevista poderia apresentar risco para os pacientes no sentido de tocar em assuntos potencialmente estressantes do ponto de vista psíquico. Porém, as entrevistas foram realizadas por psicólogos e psiquiatras diretamente ligados ao atendimento de pacientes vítimas de trauma no ambulatório do Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NET-TRAUMA), com experiência no manejo das situações que poderiam advir desse procedimento. Além disso, os supervisores do ambulatório Prof Sidnei Schestatsky, Profa. Lúcia Ceitlin e Dra. Simone Hauck estavam disponíveis para discussão de intercorrências, ao longo de todo o projeto.

A punção venosa para coleta do sangue, a fim de medir os níveis de BDNF é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Foram retirados 10 ml de sangue, e o procedimento foi realizado com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal.

Todos os participantes assinaram consentimento informado e o projeto foi aprovado pelo Grupo de pesquisa e pós-graduação do HCPA sob o número GPPG 06-649.

9. ARTIGOS

9.1 ARTIGO 1

“Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and posttraumatic stress disorder: a case report study”

Revista Brasileira de Psiquiatria 2009; 31(1): 48-51

Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and posttraumatic stress disorder: a case report study

Nível sérico do fator neurotrófico derivado do cérebro no transtorno de estresse agudo e no transtorno de estresse pós-traumático: relato de casos

Simone Hauck^{1,2}, Fabiano Gomes³, Érico de Moura Silveira Júnior^{1,2}, Ellen Almeida¹, Marianne Possa¹, Lúcia Helena Freitas Ceitlin^{1,2}

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate brain-derived neurotrophic factor levels in two patients, one with posttraumatic stress disorder and one with acute stress disorder, before and after treatment, and to compare those levels to those of healthy controls. **Method:** Brain-derived neurotrophic factor level, Davidson Trauma Scale, Beck Depression Inventory, Global Assessment of Functioning, and Clinical Global Impression were assessed before and after 6 weeks of treatment. **Results:** Brain-derived neurotrophic factor levels were higher in patients than in matched controls before treatment. After 6 weeks, there was a reduction in symptoms and an improvement in functioning in both cases. At the same time, brain-derived neurotrophic factor levels decreased after treatment, even in case 2, treated with psychotherapy only. **Conclusions:** These results suggest that serum levels of brain-derived neurotrophic factor, as opposed to what has been described in mood disorders, are increased in posttraumatic stress disorder as well as in acute stress disorder.

Descriptors: Stress disorders, posttraumatic; Stress disorders, traumatic, acute; Brain-derived neurotrophic factor; Treatment outcome; Case studies

Resumo

Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro em um paciente com transtorno de estresse pós-traumático e em um paciente com transtorno de estresse agudo antes e após o tratamento, comparando esses níveis aos de controles saudáveis. **Método:** Os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro, a Escala Davidson de Trauma, o Inventário de Depressão de Beck, a Avaliação do Funcionamento Global e a Impressão Clínica Global foram medidos antes e após seis semanas de tratamento. **Resultados:** Os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro foram maiores nos pacientes, quando comparados aos controles, antes do tratamento. Depois de seis semanas houve redução dos sintomas e melhora do funcionamento nos dois casos. Ao mesmo tempo, houve redução dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro, mesmo no caso 2, tratado exclusivamente com psicoterapia. **Conclusões:** Esses resultados sugerem que o fator neurotrófico derivado do cérebro está aumentado tanto no transtorno de estresse pós-traumático quanto no transtorno de estresse agudo, de forma oposta às alterações até então descritas nos transtornos do humor.

Descritores: Transtornos de estresse pós-traumático; Transtornos de estresse traumático agudo; Fator neurotrófico derivado do encéfalo; Resultado de tratamento; Estudo de casos

¹ Center for Study and Treatment of Traumatic Stress, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brazil

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

³ Bipolar Disorders Program and Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brazil

Ethical aspects: The protocol of this project was fully approved by the Health Research Ethics Committee of the Research and Graduate Study Group of HCPA under the register GPPG 06-649, as well as the free and informed consent forms that were signed by all patients and therapists who took part in the study.

Correspondence

Simone Hauck
Center for Study and Treatment of Traumatic Stress,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil
Phone: (+ 55 51) 2101-8294
E-mail: shauck@terra.com.br

Submitted: July 21, 2008
Accepted: September 30, 2008

Introduction

In the last decades, the role of neurotrophic factors, especially the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), has been extensively studied. Central during early life development, BDNF has been implicated in several aspects of the central nervous system (CNS) functioning in adulthood, such as those related to neuronal plasticity, neurogenesis and response to brain insults. Lower levels of BDNF have been reported in mood disorders, and psychotropic medications such as serotonin reuptake inhibitors and mood stabilizers seem to increase BDNF levels^{1,2}.

Traumatic situations and associated psychopathology, especially posttraumatic stress disorder (PTSD), have been consistently associated with hippocampal reduction. These findings have been related to apoptotic mechanisms, leading to stress-induced cell death in the hippocampus³, which could partially explain PTSD symptoms, resulting in impaired memory and learning. Studies with animal models have demonstrated a reduction in BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after exposure to trauma; this reduction was even greater after re-exposure⁴. However, one study with adult animals that had early adversities showed increased levels of neurotrophic factors (BDNF, NGF and NT-3) in the dorsal and ventral hippocampus, leading to the hypothesis of a compensatory mechanism⁵. According to Tapia-Arancibia, neurotrophins, and particularly BDNF, may have a major protective role against neuronal damage by stimulation of sprouting and synaptic reorganization, promoting resilience of brain cells to cope with stressful challenges².

As far as we are aware, there are no data regarding BDNF levels in patients with PTSD. Kauer-Sant'Anna et al. demonstrated lower BDNF plasma levels in bipolar patients with history of trauma exposure, controlling for other variables, such as mood status, leading to the hypothesis of an independent effect of trauma exposure on BDNF levels⁶. Thus, we hypothesized *a priori* that patients with acute stress disorder (ASD) and PTSD symptoms would have lower BDNF levels than healthy controls, and that those levels would increase, along with a reduction in symptoms, with an effective treatment. Accordingly, the aim of this study was to evaluate BDNF serum levels in one PTSD and in one ASD patient before and after treatment, and to compare those levels to the levels of healthy controls.

Case reports

Patients were evaluated by qualified psychiatrists in the Center for Study and Treatment of Traumatic Stress of Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Brazil. The diagnosis was made according to DSM-IV-TR criteria. The severity of PTSD symptoms was assessed by means of the Davidson Trauma Scale (DTS)⁷, and the symptoms of depression were assessed by means of the Beck Depression Inventory (BDI)⁸. The Clinical Global Impression was inferred by CGI-S, and global functioning by Global Assessment of Functioning (GAF)⁹. Blood samples were collected from each subject by venipuncture at baseline (time 0) and after 7 weeks (time 1). Blood was immediately centrifuged at 3000x g for 5 min, and serum was kept frozen at -80o C until assayed. BDNF serum levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instruction (Chemicon, Temecula, CA). Total protein was measured with Lowry's method using bovine serum albumin as standard. All subjects provided a written informed consent prior to their enrollment in the study. This study was approved by the local Research Ethics Committee (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre – Brazil).

1. Case 1 (PTSD)

Female, 24 years old, single, 11 years of education, currently working, and with good social background. The patient suffered repeated sexual abuses in childhood. Her father usually presented an aggressive pattern of behavior, and was the first perpetrator. She reported a good relationship with her mother. The patient referred persistent PTSD symptoms for several years. Although there were symptoms consistent with comorbidity with major depression disorder (MDD) in the evaluation interview, and high scores on the BDI, according to the assessment measures, the patient did not present a history of other psychiatric diagnosis besides PTSD in the past. After assessment, she was treated with six sessions of brief psychotherapy plus 150 mg sertraline (which she had started 15 days before the first evaluation).

2. Case 2 (ASD)

Female, 48 years, divorced, 11 years of education, currently working, and with good social background. The patient was robbed 17 days before the evaluation assessment. The attacker had broken into her house and threatened her with physical aggression. She denied previous trauma, or a history of other psychiatric disorders, except for a small period of substance abuse in the past, which was successfully treated with group therapy. She was taking no psychotropic medication at baseline (time 0), and presented symptoms of ASD. Treatment consisted of six sessions of brief psychotherapy.

Health controls were matched for age, gender and education. Control subjects were not on medication and had no history of major psychiatric disorders, dementia and mental retardation. Also, those disorders were not present in their first-degree relatives.

Results and discussion

At baseline (time 0), both patients presented remarkably increased levels of BDNF (time 0), when compared to age- and gender-matched healthy controls. All clinical parameters (DTS, BDI, GAF and CGI) substantially improved after 6 weeks of treatment, concomitantly with an important decrease in BDNF levels (Table 1). Case 2 (ASD) had the largest rate of improvement, reaching remission levels in all parameters. In the same way, the rate of decrease of BDNF levels was more than twice higher for case 2 (64.9%), when compared with case 1 (25.3%). It is of great interest to note that both psychopharmacologic and psychotherapeutic treatment led to a reduction in BDNF levels. As far as we know, there are no data regarding BDNF levels as an outcome of psychotherapy described in the present literature. Surprisingly, ASD and PTSD were related to increased BDNF levels in our two cases. Furthermore, improvement in clinical conditioning was associated with a decrease in those levels. This finding was evident even in case 1, a chronic PTSD condition secondary to childhood sexual abuse, associated with important depressive symptoms.

Traumatic life events, and particularly sexual abuse, have been associated with lower BDNF levels in bipolar patients, but it is noteworthy that this association was not related to the diagnosis of PTSD⁶. It is possible that traumatic exposure did not account directly for the increase in BDNF levels. In fact, without ASD or PTSD psychopathology, it could be related to lower levels of BDNF in vulnerable subjects as suggested by other authors. One could hypothesize that ASD and PTSD could represent particular conditions, in which traumatic situations could not be handled in CNS in terms of returning to a homeostatic state. In fact, animal studies have pointed to an increase in hippocampal BDNF mRNA in

Table 1 - Clinical and BDNF parameters in patients and controls

	BDNF (pg/ml)	CGI	GAF	DTS-F	DTS-S	DTS-T	BDI
Control 1	0.32	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Case 1 (PTSD)							
Time 0	0.83	5	50	54	56	110	41
Time 1	0.62	3	70	37	41	78	24
Control 2	0.34	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Case 2 (ASD)							
Time 0	0.57	5	60	32	24	56	13
Time 1	0.20	2	80	4	4	8	2

BDNF = Brain-Derived Neurotrophic Factor; CGI = Clinical Global Impression Scale; GAF = Global Assessment Functioning; DTS-F = Davidson Trauma Scale – frequency of symptoms; DTS-S = Davidson Trauma Scale – severity of symptoms; DTS-T = Davidson Trauma Scale – Total scores; BDI = Beck Depression Inventory.

shorter periods of stress, but that compensatory response is lost after exposure to longer periods of stress, leading to decreased BDNF levels. This shift towards a decrease in BDNF could have other homeostatic purpose such as preventing a repeated neuronal stimulation, which could result in receptor desensitization or tissue damage^{2,10}.

Increased levels of BDNF mRNA and protein content in ASD and PTSD could resemble those found in epileptic conditions. If some authors suggest a resilient compound of BDNF increase after seizures related to neuroprotection, others have pointed to a possible pathogenic mechanism, resulting in epileptogenesis, due to synaptic effects on excitability, and also by inducing changes in dendritic or axonal sprouting, synaptic morphology and synapse formation². Another interesting possibility is related to lower cortisol levels in response to stress and dexamethasone test, systematically observed in subjects with PTSD¹¹. This finding is exactly the opposite in mood disorders, and could partially explain the shift to an opposite direction of BDNF in PTSD. The larger reduction rate in BDNF and clinical parameters in case 2 could be related to a more acute condition, and a potential less traumatic situation. One could also think of greater resilience in case 2 due to constitutional and environmental factors.

Conclusions

Our results must be interpreted with caution since this is a preliminary report about the role of BDNF in patients with PTSD

and ASD. It is important to replicate these findings with larger samples and longer follow-up periods. Actually, it is also possible that an increase in BDNF reflects an attempt to compensate for other neurobiological alterations that occur in PTSD and ASD.

Another interesting finding is that BDNF level markedly decreased in case 2, treated exclusively with psychotherapy, along with the improvement of clinical parameters. As far as we know, there are no studies showing changes in BDNF level with psychotherapy, and this question could be addressed in future studies.

One limitation of our study is that BDNF levels were measured in serum. Although there is evidence showing a high correlation between serum and cortical BDNF levels ($r = 0.81$), it is not possible to infer that our findings reflect only brain-related psychopathology.

Acknowledgements

We thank Prof. Sidnei Schestatsky (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Psychiatry Department) for his permanent support to our work; Letícia Kruehl, Caroline Machado, Débora Schaf and Eduardo Bornmann for their assistance with patients and research; Laura Stertz, student of biomedicine (UFRGS), for the assistance with the biochemistry dosages; and Prof. Flavio Kapczinski (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Psychiatry Department) for the thoughtful comments on the study design and writing of the manuscript.

Disclosures

Writing group member	Employment	Research grant ¹	Other research grant or medical continuous education ²	Speaker's honoraria	Ownership interest	Consultant/ Advisory board	Other ³
Simone Hauck	HCPA	FIPE- HCPA*	---	---	---	---	---
Fabiano Gomes	HCPA	FIPE- HCPA*	---	---	---	---	---
Érico de Moura Silveira Júnior	HCPA	FIPE- HCPA*	---	---	---	---	---
Ellen Almeida	HCPA	---	---	---	---	---	---
Marianne Possa	HCPA	---	---	---	---	---	---
Lúcia Helena Freitas Ceitlin	HCPA UFRGS	FIPE- HCPA*	---	---	---	---	---

* Modest

** Significant

*** Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

Note: HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre; UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul; FIPE-HCPA = Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

For more information, see instructions for authors.

References

1. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res.* 2007;41(12):979-90.
2. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(2):77-107.
3. Zhang L, Zhou R, Li X, Ursano RJ, Li H. Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: a possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD. *Med Hypotheses.* 2006;66(6):1205-8.
4. 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.
5. 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.
6. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, Yatham LN, Kapczinski F. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord.* 2007;9 Suppl 1:128-35.
7. Davidson JR, Malik MA, Travers J. Structured interview for PTSD (SIP): psychometric validation for DSM-IV criteria. *Depress Anxiety.* 1997;5(3):127-9.
8. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(4):453-7.
9. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4a ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
10. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science.* 2001;294(5548):1945-8.
11. Yehuda R, Morris A, Labinsky E, Zelman S, Schmeidler J. Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD. *J Trauma Stress.* 2007;20(5):757-61.

9.2 ARTIGO 2

*“Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma
psychopathology”*

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 34 (2010) 459-462



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology

Simone Hauck^{a,*}, Flávio Kapczinski^b, Rafael Roesler^{c,d}, Érico de Moura Silveira Jr.^a, Pedro V. Magalhães^b, Letícia Rosito Pinto Kruehl^a, Sidnei Samuel Schestatsky^a, Lúcia Helena Freitas Ceitlin^a

^a Center for Study and Treatment of Traumatic Stress, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Bipolar Disorders Program and INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^c Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Department of Pharmacology, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d INCT-Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 October 2009

Received in revised form 4 December 2009

Accepted 13 January 2010

Available online 22 January 2010

Keywords:

Brain-derived neurotrophic factor

Post-traumatic stress disorder

Acute stress disorder

Trauma

ABSTRACT

Objective: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has an important role in learning, motivation and regulation of mood. The aim of this study was to investigate levels of serum BDNF in patients with trauma psychopathology (acute and post-traumatic stress disorder) when compared to age and gender matched controls.

Method: A consecutive sample of 34 patients was evaluated regarding socio-demographic and clinical variables by means of a standard protocol, Davidson Trauma Scale, Beck Depression Inventory, Clinical Global Impression and the Global Assessment of Functioning. BDNF serum levels were measured right after the intake interview.

Results: Patients had higher BDNF levels than controls. Those levels, however, were higher right after the traumatic event, decreasing over time. When two groups of patients (recent and remote trauma) were investigated in separate, the recent trauma group (less than 1 year since the traumatic event) had higher BDNF than controls, but this effect was not detected in the remote trauma group. The recent and remote trauma groups had different BDNF levels. Those findings persisted, even controlling for symptom severity, use of psychotropic medication, and history of psychiatric disease.

Conclusions: As far as we know this is the first report of elevated serum BDNF levels in patients with recent trauma. Based in animal models that implicate BDNF in memory formation and consolidation, higher BDNF in recent PTSD could be related to memory and learning disruption central in PTSD psychopathology.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was initially described for its role in central nervous system development and has been implicated in several aspects of CNS functioning in adulthood. These have been mainly related to neuronal plasticity, neurogenesis and response to brain insults. BDNF has an important role in learning, motivation and regulation of mood (Post, 2007). Lower levels of peripheral BDNF have been reported in mood disorders, and serotonin

reuptake inhibitors and mood stabilizers seem to increase those levels (Cunha et al., 2006; Sen et al., 2008).

The role of BDNF in memory consolidation renders it an interesting target for investigations of biological effects of trauma (Bekinschtein et al., 2007). Post-traumatic stress disorder (PTSD) is the prototypic psychopathological outcome of exposure to extreme stress. It leads to a disruption in learning and conditioning processes instead of promoting an adequate adaptive response.

Only a few recent clinical studies have investigated the impact of trauma on BDNF levels. Grassi-Oliveira et al. (2008) reported that women with major depression had lower BDNF serum levels in the presence of childhood physical neglect. BDNF levels were further correlated with memory performance in this study. Subjects with bipolar disorder and a history of childhood trauma similarly had more symptoms and lower BDNF levels than those without traumatic experiences (Kauer-Sant'Anna et al., 2007b). Dell'osso et al. (2009) recently found lower BDNF levels when comparing PTSD patients to matched controls. On the other hand, a recent paper reported elevated serum BDNF levels in two cases (one with ASD and one with PTSD) with normalization after effective treatment (Hauck et al., 2009). Also, acute immobilization stress and chronic restraint stress were

Abbreviations: BDNF, Brain-derived Neurotrophic Factor; PTSD, Post-traumatic Stress Disorder; CNS, Central Nervous System; ASD, Acute Stress Disorder; HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; DTS, Davidson Trauma Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CGI, Clinical Global Impression; GAF, Global Assessment of Functioning; MINI, Mini-international Neuropsychiatric Interview; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition; VTA-NAc, Ventral Tegmental Area-Nucleus Accumbens.

* Corresponding author. Center for Study and Treatment of Traumatic Stress, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55 51 21018294.

E-mail address: shauck@terra.com.br (S. Hauck).

0278-5846/\$ – see front matter © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.pnpbp.2010.01.010

associated to significantly increased plasma BDNF concentration in rats (Tsukinoki et al., 2007; Saruta et al., 2009). Moreover, recent studies showing that BDNF inhibition and the BDNF Val66Met polymorphism affect fear memory processing and extinction in animals provide evidence that BDNF might be associated with PTSD psychopathology (Chhatwal et al., 2006; Heldt et al., 2007; Yu et al., 2009).

As far as we are aware, there are no further studies investigating BDNF levels in humans with acute stress disorder (ASD) or PTSD. The aim of this study was to investigate BDNF levels in the serum of patients with trauma psychopathology, comparing these levels to those of healthy control subjects.

2. Method

A consecutive sample of thirty-four patients with a history of trauma and 34 healthy controls were recruited from August 2007 to October 2008. Patients were recruited from the Center for Study and Treatment of Traumatic Stress, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brazil. Inclusion criteria were age 14–65 years and having the diagnosis of ASD or PTSD. Psychiatric diagnoses were ascertained according to DSM-IV. Exclusion criteria were having a neurodegenerative disorder, psychotic symptoms, mental retardation, cancer or chronic/acute infection. Controls were recruited among hospital outpatients' companions, and were individually matched for age and gender. They were screened to rule out any history of psychiatric disorder, neurodegenerative disorder, mental retardation, cancer or chronic/acute infection. All subjects provided written informed consent. Procedures described in this study received approval from the local Research Ethics Committee.

Clinical rating scales employed were the Davidson Trauma Scale (DTS) (Davidson et al., 1997) and the Beck Depression Inventory (BDI) (Gorenstein and Andrade, 1996). Both DTS and BDI are self-reported scales and, respectively, evaluate frequency and severity of PTSD symptoms and severity of depression symptoms. The clinical global impression (CGI-S) and the Global Assessment of Functioning (GAF) were inferred by the clinician right after the intake interview. Socio-demographic data was assessed by a standard protocol. A semi-structured interview based on the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) – Portuguese version (Sheehan et al., 1998; Amorin, 2000) were applied by the assistant psychiatrist in order to investigate current and past history of psychiatry disorder using DSM-IV criteria, use of psychotropic medications, data and nature of traumatic episodes (according to DSM-IV definition of trauma). Accordingly, years since trauma exposure comprises the time between the first trauma episode and the time the patient had a blood draw for BDNF.

Blood samples of 10 ml were drawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube after the intake interview. The blood was immediately centrifuged at 3000 g for 5 min, and serum was kept frozen at -80°C until assayed. BDNF serum levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instruction (Chemicon, Temecula, CA). Total protein was measured with Lowry's method using bovine serum albumin (BSA) as a standard. The assay sensitivity for BDNF was 7.8 pg/ml (range 7.8–500 pg/ml).

Descriptive statistics were used to report socio-demographic and clinical characteristics of the sample. Association between dichotomous variables was assessed with χ^2 test or Fisher's exact test when appropriate. To compare BDNF levels and the other discrete variables between patients and their matched controls the non-parametric Wilcoxon signed rank test was used. We plotted time elapsed since trauma and BDNF levels to estimate the best describing function between the two, in order to investigate if there was a variation in BDNF levels over time after the traumatic event. Further, two groups of patients (recent and remote trauma) were compared to their respective controls. The same comparisons were tested between

the recent and remote patient groups with Mann-Whitney's *U*. Spearman's rho was used to evaluate correlations between continuous variables. Considering that sexual trauma has been associated with trauma psychopathology in previous studies (Kauer-Sant'Anna et al., 2007a), we also report on the associations restricting the sample to only those with other types of trauma.

3. Results

Table 1 shows socio-demographic and clinical variables of the sample. Patients with ASD and PTSD ($n=34$) had higher BDNF levels compared with their matched controls ($Z=-4.043$, $p<0.001$). An exponential descendent curve best described the correlation between BDNF levels and time from trauma ($\beta=-0.002$, $p=0.003$, $R^2 0.24$), showing that BDNF levels in this sample were higher in the early stages of the disease, decreasing in later phases. Thirty-four percent of the patients had two or more traumatic episodes, but this was not related to symptom severity or BDNF levels in this sample.

Aiming at investigating the BDNF levels in early and late stages of the PTSD, two groups of patients were evaluated. Due to the sample characteristics the two groups consisted of those who had the first traumatic episode in the last year, named recent trauma (including ASD), and those who had the first traumatic episode more than 4 years prior the evaluation, named remote trauma. When compared with the matched controls, serum BDNF was significantly higher in the recent group ($Z=4.02$, $p<0.001$), but this effect was not detected in the remote trauma group ($Z=1.41$, $p=0.16$). We also compared the two trauma groups. The recent and remote trauma groups had different BDNF levels ($U=66.50$, $p=0.012$) (Fig. 1). The two groups differed in terms of PTSD symptoms ($U=81$, $p=0.049$). BDNF levels, however, were not correlated with any of the clinical rating scales ($p>0.3$ for all). There was no difference between groups regarding depression symptoms, antidepressant use, age, gender, past history of psychiatric disease. Regarding Axis I comorbidities, major depression, bipolar disorder and substance abuse or dependence were present in 23.5%, 5.9% and 11.8% of the patients, respectively. However, use of antidepressant, current or past psychiatric disorder (other than ASD

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the study sample.

Characteristic	Remote trauma ($n=13$)	Recent trauma ($n=21$)	Whole trauma sample ($n=34$)	Control group ($n=34$)
Age ^a	39.5 ± 10.4	32.6 ± 14	35.2 ± 13	36.2 ± 9.2
BDNF level ^a	0.39 ± 0.16	0.55 ± 0.21	0.49 ± 0.21	0.25 ± 0.14
Years since trauma ^b	10 (7–24)	0 (0–0)	0 (0–8)	n/a
Female sex	92%	71%	79%	79%
Psychotropic use	54%	33%	41%	n/a
Previous mental illness	15%	24%	21%	n/a
Type of trauma				n/a
Sexual assault	53%	33%	41%	
Aggression	23%	29%	26%	
Robbery	0%	33%	21%	
Traffic accident	8%	5%	6%	
Death of a close one	15%	0%	6%	
Total Davidson Scores ^b				n/a
Severity ^a	50 (36–58)	34 (24–52)	43 (30–53)	
Frequency	52 (40–55)	33 (28–45)	41 (28–56)	
BDI ^b	30 (22–39)	24 (17–32)	27 (20–33)	n/a
GAF ^b	60 (50–66)	60 (53–70)	60 (51–70)	n/a
CGI ^b	4 (4–5)	5 (4–5)	5 (4–5)	n/a

BDI = Beck Depression Inventory.

GAF = Global Assessment of Functioning.

CGI = Clinical Global Impression.

* $p=0.02$ for difference between recent and remote trauma groups (Mann-Whitney's *U*). All other comparisons between trauma groups non-significant.

^a Results are shown as means (± standard deviations).

^b Results are shown as median (interquartile range).

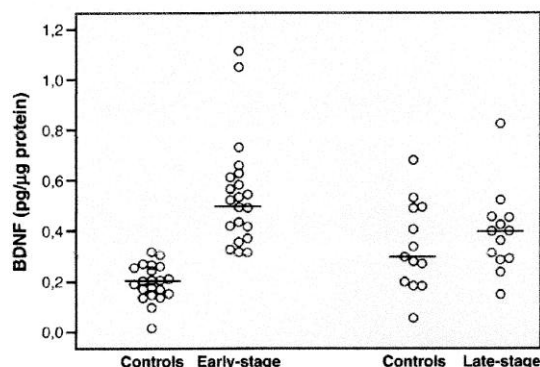


Fig. 1. Brain-derived neurotrophic factor levels in early and late stage patients and matched controls. *Early-stage (ES) patients vs. matched controls ($p < 0.0001$); Late-stage (LS) patients vs. matched controls ($p = 0.422$); **ES vs. LS ($p = 0.012$).

or PTSD), or depressive symptoms did not interfere with BDNF levels in this sample.

Results were largely the same when we restricted the sample to only those who were subject to other types of trauma than sexual assault.

4. Discussion

As far as we are aware this is the first report showing that patients recently exposed to trauma presented higher BDNF levels as compared to their controls. This finding is in line with a previous case report from our group (Hauck et al., 2009), and with studies in animal models showing association between restraint stress and increased plasma BDNF (Tsukinoki et al., 2007; Saruta et al., 2009).

Moreover, animal models of defeat stress have shown a rise in BDNF expression in specific CNS pathways associated with enduring modifications in gene expression. One interesting finding linking basic and clinical findings relates to the ventral tegmental area–nucleus accumbens (VTA–NAc) pathway. The VTA–NAc is directly implicated in identifying emotionally salient stimuli in the environment, learning about outcomes associated to those stimuli, and expressing appropriate approach or avoidance responses (Eisch et al., 2003; Berton et al., 2006). In this model, knockdown of BDNF prevented the development of experience-dependent social aversion. Besides, similar to chronic antidepressant use, local deletion of BDNF in VTA reversed the effect of social defeat on most of the genes in NAc (Berton et al., 2006). Conversely, a reduction in BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after exposure to trauma has been demonstrated (Rasmusson et al., 2002).

When considered in tandem with the findings by Dell'osso et al. (2009) reporting lower BDNF levels in PTSD, our results raise the possibility that, an initial elevation of BDNF in early stages of trauma psychopathology, could be followed by reduction in BDNF levels. Those later findings might explain stress-induced hippocampal reduction observed in PTSD patients (Zhang et al., 2006).

The possibility that altered BDNF levels are associated with PTSD is also supported by recent animal studies examining fear memory formation and extinction. The pathogenesis of PTSD involves the formation of associative memories that links aversive stimuli to life experiences (Myers and Davis, 2002; Davis et al., 2006). Treatment of PTSD and other emotional disorders is based on the promotion of fear memory extinction, defined as a learned reduction of fear-motivated behavior (Davis et al., 2006). The formation and extinction of associative fear memories in PTSD can be modeled by fear conditioning procedures in animals or human subjects. Animal studies have shown that BDNF in brain areas including the hippocampus and amygdala is a key regulator of both formation and extinction of fear

memory (Chhatwal et al., 2006; Bekinschtein et al., 2007; Heldt et al., 2007; Lu et al., 2008). A recent study has shown that mice with the BDNF Val66Met polymorphism show impaired extinction of fear conditioning (Yu et al., 2009). Thus, it is possible that altered BDNF levels in patients with PTSD might be involved in the formation of stronger fear memories that are more resistant to extinction.

Although peripheral BDNF levels could represent other sources of BDNF than the brain, it has been demonstrated that BDNF crosses the blood–brain barrier, and there is a high positive correlation ($r = 0.81$) between serum and cortical BDNF levels (Karege et al., 2002). Serum BDNF has also recently been shown to correlate with cortical integrity (Lang et al., 2007). Therefore it has been suggested that changes of plasma BDNF levels may partly reflect the changes of brain BDNF secretion (Lommatzsch et al., 2005).

It is important to emphasize that the present study was carried out in a small sample, and should be considered as a preliminary report. Thus, a prospective assessment of BDNF levels after traumatic experiences in a larger sample size is warranted.

5. Conclusion

In the light of animal model data, our findings seem to suggest that immediately after the traumatic experience, an excessive imprinting of the traumatic memory, along with disturbances in learning and conditioning behaviors may occur, involving the BDNF and the VTA–NAc pathway. In later stages, reduced hippocampal expression of BDNF could be the most relevant finding, along with cognitive deficit and depressive symptoms.

References

- Amorin P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106–15.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Izag LM, Bevilaqua LR, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron* 2007;53(2):261–77.
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311(5762):864–8.
- Chhatwal JP, Stanek-Rattiner L, Davis M, Ressler KJ. Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction. *Nat Neurosci* 2006;9(7):870–2.
- Cunha AB, Frey BN, Andreatza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006;398(3):215–9.
- Davidson JR, Malik MA, Travers J. Structured interview for PTSD (SIP): psychometric validation for DSM-IV criteria. *Depress Anxiety* 1997;5(3):127–9.
- Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R. Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry* 2006;60(4):369–75.
- Dell'osso L, Carmassi C, Del Debbio A, Dell'osso MC, Bianchi C, da Pozzo E, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(5):899–902.
- Eisch AJ, Bolanos CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain–nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 2003;54(10):994–1005.
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996;29(4):453–7.
- Grassi-Oliveira R, Stein LM, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression – a preliminary report. *Biol Psychiatry* 2008;64(4):281–5.
- Hauck S, Gomes F, Siveira Júnior EdM, Almeida E, Possa M, Ceitlin LHF. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and post-traumatic stress disorder: a case report study. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(1):48–51.
- Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007;12(7):656–70.
- Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002;328(3):261–4.
- Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreatza AC, Cereser KM, Gazalle FK, Tramontina J, et al. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry* 2007a;52(3):175–81.
- Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreatza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord* 2007b;9(Suppl 1):128–35.

- Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry* 2007;62(5):530–5.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26(1):115–23.
- Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008;89(3):312–23.
- Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* 2002;36(4):567–84.
- Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res* 2007;41(12):979–90.
- 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.
- Saruta J, Lee T, Shirasu M, Takahashi T, Sato C, Sato S, et al. Chronic stress affects the expression of brain-derived neurotrophic factor in rat salivary glands. *Stress* 2009;1.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):527–32.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(20):22–33 quiz 34–57.
- Tsukinoki K, Saruta J, Muto N, Sasaguri K, Sato S, Tan-Ishii N, et al. Submandibular glands contribute to increases in plasma BDNF levels. *J Dent Res* 2007;86(3):260–4.
- Yu H, Wang Y, Pattwell S, Jing D, Liu T, Zhang Y, et al. Variant BDNF Val66Met polymorphism affects extinction of conditioned aversive memory. *J Neurosci* 2009;29(13):4056–64.
- Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, Van Dyck CH, Charney DS, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(4):387–93.

10. DISCUSSÃO

O TEPT é o desfecho típico da exposição ao estresse extremo, envolvendo uma série de sistemas neurobiológicos, respostas comportamentais e psicológicas características. O TEPT acomete 7-12% dos indivíduos, e 40-90% das pessoas vivenciam ao menos um evento traumático ao longo da vida (Breslau, Davis et al. 1991; Kessler, Sonnega et al. 1995; Breslau 2001). O papel do BDNF no aprendizado e na aquisição, consolidação e extinção da memória faz dele um candidato importante para a compreensão da psicopatologia do TEPT (Bekinschtein, Cammarota et al. 2008).

No entanto, a ação oposta do BDNF em diferentes regiões cerebrais impõe um desafio adicional para o estudo de seu papel nas diferentes patologias psiquiátricas e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas específicas. O BDNF tem uma ação neuroprotetora no hipocampo, tanto nos transtornos de humor, quanto na resposta ao estresse. Ao mesmo tempo, o aumento dos seus níveis na via dopaminérgica VTA-NAc em modelos de “*defeat stress*” é essencial para o desenvolvimento de comportamentos depressivos, passividade e aversão social, através de mecanismos de aprendizado de longa duração, ligados a plasticidade cerebral (Eisch, Bolanos et al. 2003; Berton, McClung et al. 2006; Tsankova, Berton et al. 2006; Post 2007).

O aumento dos níveis de BDNF em pacientes com TEPT e TEA em relação a controles normais encontrado nos estudos que fazem parte dessa tese, coloca a

ação do BDNF sobre a via VTA-NAc como uma forte candidata para estudos futuros que busquem elucidar os aspectos neurobiológicos subjacentes ao desenvolvimento da patologia pós-traumática. A queda desses níveis ao longo do tempo sugere que um aumento do BDNF pode ser especialmente importante nas fases iniciais da doença, quando uma “hiperfixação” da memória traumática e o aprendizado de comportamento disfuncional são centrais. Na fase tardia, a redução do BDNF em outras zonas cerebrais, especialmente no hipocampo, pode ser mais importante, estando associada a sintomas depressivos, distúrbios cognitivos e à redução do hipocampo induzida por estresse observada em pacientes com TEPT (Zhang, Zhou et al. 2006). De acordo com nosso estudo, pesquisas que utilizaram modelos de estresse por imobilização em ratos evidenciaram aumento dos níveis plasmáticos de BDNF em condições agudas (Tsukinoki, Saruta et al. 2007). Ao mesmo tempo, esse achado está de acordo com um estudo recente que demonstrou uma diminuição dos níveis do BDNF apenas na fase tardia do transtorno afetivo bipolar. Nesse estudo, a redução do BDNF ocorreu paralelamente ao aumento de marcadores da resposta inflamatória, apontando o BDNF como um possível marcador da progressão da doença, juntamente a uma falha dos mecanismos de neuroproteção e da resposta antiinflamatória (Kauer-Sant'Anna, Kapczinski et al. 2009).

O aumento do BDNF na via dopaminérgica VTA-NAc já foi implicado nos processos de sensibilização comportamental, dependente do contexto ambiental, induzidos por cocaína (Sorg and Kalivas 1991), reforçando o papel crucial do BDNF sobre o aprendizado, no fenômeno comportamental associativo. No TEPT, esse fenômeno consiste da formação de memórias associativas que ligam

estímulos ansiogênicos a experiências de vida (Myers and Davis 2002; Davis, Ressler et al. 2006). Reforçando essa hipótese, sabe-se que ratos em que não ocorre aumento do BDNF no NAc são mais resilientes aos efeitos deletérios do modelo de “*social defeat stress*”, e a ablação do gene do BDNF na via VTA-NAc reverteu as alterações moleculares e o comportamento de aversão social nesse modelo, de forma semelhante ao efeito do uso continuado de antidepressivo (Berton, McClung et al. 2006; Krishnan, Han et al. 2007).

Por outro lado, um estudo recente demonstrou que o aumento crônico generalizado da expressão do BDNF no CNS levou a uma série de deficiências de aprendizado e prejuízo na memória de curto prazo (Cunha, Angelucci et al. 2009). Nesse mesmo sentido, alguns autores sugerem que o aumento do BDNF observado nos quadros epiléticos poderia refletir um efeito neurotóxico e não compensatório nessa patologia, por mecanismos de excitação neuronal excessiva (Tapia-Arancibia, Rage et al. 2004). Na fase inicial da patologia pós-traumática, uma resposta cerebral excessiva em diferentes sistemas e uma dificuldade em retornar ao funcionamento basal poderiam ter efeito semelhante no cérebro, levando a disfunções neurofisiológicas que resultariam na sintomatologia e nas disfunções cognitivas e comportamentais observadas (Hauck, Gomes et al. 2009). Nesse contexto, o estudo de marcadores inflamatórios, já implicados na psicopatologia dos transtornos de humor, pode ser um foco interessante para seguir a investigação da resposta disfuncional ao estresse característica do TEPT. De forma semelhante ao que tem sido proposto para os transtornos de humor, uma resposta inflamatória exacerbada poderia fazer parte da progressão do quadro.

Os níveis reduzidos de cortisol encontrados nos pacientes com TEPT e nos indivíduos sob risco podem, como já foi sugerido pela literatura, ter um papel importante ao falhar em interromper a resposta ao estresse. Vale salientar que a direção oposta dos níveis de cortisol em relação aos transtornos de humor, onde eles estão aumentados, vai ao encontro à direção oposta dos níveis de BDNF. Embora não existam evidências que possibilitem afirmar que existe uma associação entre esses achados, a investigação da interação entre os níveis de glicocorticóides, as neurotrofinas e os marcadores da resposta inflamatória constitui um campo de pesquisa fértil para a evolução do entendimento do TEPT.

Outro mecanismo que pode estar envolvido nas alterações desencadeadas pelo evento traumático são as modificações epigenéticas, que ocorrem a partir de experiências ambientais sobre a base constitucional dos indivíduos. Em um estudo em ratos sobre as conseqüências do comportamento de cuidado da mãe sobre a prole, Meaney e cols. evidenciaram que diferenças nos cuidados maternos no início da vida foram associadas a diferenças persistentes na resposta ao estresse dos filhotes. Uma maternagem com baixo nível de lambidas (*licking*) e cuidado (*grooming*) foi associada a uma menor expressão do gene do receptor GH, maiores níveis de corticosterona, maior ansiedade e menor grau de comportamento de lamber/cuidar com a própria prole e vice-versa (Meaney and Szyf 2005; Meaney and Szyf 2005; Szyf, Weaver et al. 2005). A transmissão do modelo de maternagem/cuidado parece depender fortemente das vivências precoces do indivíduo. Independentemente de outros fatores, ratas separadas precocemente de suas mães apresentaram comportamento materno disfuncional, com uma diminuição do contato físico (comportamento de lamber e acariciar),

apesar de uma sexualidade preservada e da amamentação adequada de seus filhotes (Lovic, Gonzalez et al. 2001). Quando examinadas transgeracionalmente, essas alterações seguem presentes nas próximas gerações, independentemente da ausência de separação física, sugerindo que fatores epigenéticos poderiam estar associados à transmissão desse traço de comportamento (Gonzalez, Lovic et al. 2001). De fato, a presença do comportamento de lambar e acariciar parece ser determinante no desenvolvimento neuroendócrino, influenciando, por exemplo, a ativação do hormônio liberador de corticotrofina e a inibição da expressão de comportamentos e respostas neuroendócrinas ao estresse, através da ação do ácido gama-amino-butírico (GABA) sobre o sistema noradrenérgico ventral (Caldji, Diorio et al. 2000)

Além dos mecanismos envolvidos nas respostas disfuncionais ao estresse, é de extrema importância a investigação daqueles associados a respostas mais favoráveis, conferindo resiliência. A presença de cuidado materno adequado em ratos, após receber choque elétrico no 2º dia de vida, alterou a resposta do hormônio adrenocorticotrófico que retornou a níveis normais, configurando um possível fator protetor ou de resiliência (Smotherman 1983).

Em relação a fatores de proteção, sabe-se que a dehidroepiandrosterona (DHEA), que também é liberada em resposta ao estresse, tem efeito “anti-glicocorticóide” no cérebro. Uma proporção aumentada DHEA/cortisol em indivíduos em treinamento militar rigoroso foi associada a melhor performance militar e menos sintomas dissociativos (Morgan, Southwick et al. 2004). Em um estudo com veteranos com TEPT, maiores níveis de DHEA foram associados à

melhora sintomática (Yehuda, Brand et al. 2006). Além disso, o neuropeptídeo Y (NPY), um neuropeptídeo amplamente distribuído no SNC, tem efeito ansiolítico em roedores e parece aumentar o desempenho cognitivo frente a situações de estresse. O NPY parece contrapor os efeitos do CRH sobre a amígdala, hipocampo, hipotálamo e *locus ceruleus*, e um balanço entre os dois pode ser importante para a manutenção de um funcionamento adaptativo em situações adversas. Em um estudo com soldados do batalhão especial considerados especialmente resilientes ao estresse, níveis aumentados do NPY durante treinamento militar rigoroso foram associados à melhor desempenho (Morgan, Wang et al. 2000). Em outro estudo, maiores níveis do NPY foram encontrados em veteranos de combate expostos a situações traumáticas sem TEPT em comparação aos com diagnóstico de TEPT (Gutman, Yang et al. 2008).

Possivelmente, o balanço entre fatores constitucionais, ambientais e epigenéticos ao longo da vida, constituindo risco ou resiliência, segue em permanente equilíbrio dinâmico, determinando a resposta ao estresse.

Outro achado interessante do nosso estudo foi a redução dos níveis do BDNF em direção aos controles nos casos efetivamente tratados. Essa variação foi proporcional à melhora clínica, consistindo de uma redução do nível do BDNF, mesmo no caso tratado também com antidepressivo, caracteristicamente associado a aumento do BDNF nos estudos de transtorno de humor. Esse fato corrobora o papel predominantemente oposto do BDNF nas fases iniciais da patologia pós-traumática, em relação aos transtornos de humor.

A variação do BDNF paralelamente à melhora clínica no caso tratado apenas com psicoterapia sugere um possível efeito neurobiológico importante desse tipo de intervenção. Desconhecemos pesquisas em psicoterapia que avaliem o BDNF como variável em estudo, e esse achado sugere que essa seria uma alternativa interessante na investigação de aspectos psicobiológicos envolvidos na ação da psicoterapia.

Esse é um estudo preliminar e tem como limitação importante o pequeno número de pacientes estudado. Pesquisas adicionais que avaliem os níveis de BDNF no TEPT, TEA e no seu tratamento são fundamentais para confirmar nossos achados. No entanto, esse estudo contribui significativamente com a literatura trazendo achados inovadores que sugerem novas abordagens na compreensão do TEPT, a serem pesquisadas.

A psicopatologia pós-traumática, nos diferentes momentos do desenvolvimento, e, em contrapartida, os fatores associados à resiliência a esses estressores, constitui uma área eminentemente rica para a pesquisa da interface entre os fatores constitucionais, ambientais e epigenéticos. A identificação dos fatores psicobiológicos associados à doença pode, além de viabilizar terapêuticas farmacológicas mais eficazes, facilitar a identificação de indivíduos sob risco frente a situações de estresse e elucidar os mecanismos de ação envolvidos na eficácia das intervenções medicamentosas e psicoterápicas no tratamento dessas patologias. Além disso, o conhecimento dos fatores psicobiológicos associados à resiliência pode guiar ações de prevenção em diferentes níveis, inclusive na infância e na área de educação.

11. REFERÊNCIAS

1. Adams, R. E. and J. A. Boscarino (2006). "Predictors of PTSD and delayed PTSD after disaster: the impact of exposure and psychosocial resources." J Nerv Ment Dis **194**(7): 485-93.
2. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC., American Psychiatry Association.
3. American Psychiatric Association (2002). DSM-IV-TR™ - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre, Artmed.
4. Baker, B., E. Helmes, et al. (1984). "Past and present perceived attitudes of schizophrenics in relation to rehospitalization." Br J Psychiatry **144**: 263-9.
5. Ballenger, J. C., J. R. T. Davidson, et al. (2004). "Consensus Statement Update on Posttraumatic Stress Disorder From the International Consensus Group on Depression and Anxiety." J Clin Psychiatry **65**(Suppl 1): 55-62.
6. Bazak, N., N. Kozlovsky, et al. (2009). "Pre-pubertal stress exposure affects adult behavioral response in association with changes in circulating corticosterone and brain-derived neurotrophic factor." Psychoneuroendocrinology **34**(6): 844-58.

7. Bekinschtein, P., M. Cammarota, et al. (2007). "Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus." Neuron **53**(2): 261-77.
8. Bekinschtein, P., M. Cammarota, et al. (2008). "BDNF and memory formation and storage." Neuroscientist **14**(2): 147-56.
9. Berger, D., Y. Ono, et al. (1995). "Relationship of parental bonding to child abuse and dissociation in eating disorders in Japan." Acta Psychiatr Scand **91**(4): 278-82.
10. Berton, O., C. A. McClung, et al. (2006). "Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress." Science **311**(5762): 864-8.
11. Birmes, P., A. Brunet, et al. (2003). "The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three-month prospective study." Am J Psychiatry **160**(7): 1337-1339.
12. Birmes, P., D. Carrerras, et al. (2001). "Peritraumatic dissociation, acute stress, and early posttraumatic stress disorder in victims of general crime." Can J Psychiatry.
13. Blanchard, E., E. J. Hickling, et al. (1997). "Prediction of remission of acute posttraumatic stress disorder in motor vehicle accident victims." Journal of Traumatic Stress **10**: 215-234.

14. Bremner, J. D., S. M. Southwick, et al. (1993). "Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans." Am J Psychiatry **150**(2): 235-9.
15. Bremner, J. D., M. Vythilingam, et al. (2003). "Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse." Psychoneuroendocrinology **28**(6): 733-50.
16. Bremner, J. D., M. Vythilingam, et al. (2003). "MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder." Am J Psychiatry **160**(5): 924-32.
17. Breslau, N. (2001). "The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem?" J Clin Psychiatry **62 Suppl 17**: 16-22.
18. Breslau, N., G. C. Davis, et al. (1991). "Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults." Arch Gen Psychiatry **48**(3): 216-22.
19. Breslau, N., G. C. Davis, et al. (1997). "Psychiatry sequelae of posttraumatic stress disorder in women." Arch Gen Psychiatry **54**: 81-87.
20. Breslau, N., C. D. Glenn, et al. (1991). "Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults." Arch Gen Psychiatry **48**: 216-222.

21. Broekman, B. F., M. Olf, et al. (2007). "The genetic background to PTSD." Neurosci Biobehav Rev **31**(3): 348-62.
22. Brown, E. S., D. J. Woolston, et al. (2008). "Amygdala volume in patients receiving chronic corticosteroid therapy." Biol Psychiatry **63**(7): 705-9.
23. Caldji, C., J. Diorio, et al. (2000). "Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity." Biol Psychiatry **48**(12): 1164-74.
24. Chhatwal, J. P., L. Stanek-Rattiner, et al. (2006). "Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction." Nat Neurosci **9**(7): 870-2.
25. Chhatwal, J. P., L. Stanek-Rattiner, et al. (2006). "Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction
- 26." Nature Neuroscience **9**(7): 870-872.
27. Cirulli, F., N. Francia, et al. (2009). "Changes in plasma levels of BDNF and NGF reveal a gender-selective vulnerability to early adversity in rhesus macaques." Psychoneuroendocrinology **34**(2): 172-80.
28. Coplan, J. D., M. W. Andrews, et al. (1996). "Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(4): 1619-23.

29. Coplan, J. D., R. C. Trost, et al. (1998). "Cerebrospinal fluid concentrations of somatostatin and biogenic amines in grown primates reared by mothers exposed to manipulated foraging conditions." Arch Gen Psychiatry **55**(5): 473-7.
30. Cunha, A. B., B. N. Frey, et al. (2006). "Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes." Neurosci Lett **398**(3): 215-9.
31. Cunha, C., A. Angelucci, et al. (2009). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments." Neurobiol Dis **33**(3): 358-68.
32. Davis, M., K. Ressler, et al. (2006). "Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work." Biol Psychiatry **60**(4): 369-75.
33. de Kloet, E. R., R. M. Sibug, et al. (2005). "Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life." Neurosci Biobehav Rev **29**(2): 271-81.
34. Dunmore, E., D. M. Clark, et al. (1999). "Cognitive factors involved in maintenance of posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault." Behaviour Research and Therapy.
35. Dunmore, E., D. M. Clark, et al. (2001). "A prospective examination of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder

(PTSD) after physical or sexual assault." Behaviour Research and Therapy **39**: 1063-1084.

36. Egan, M. F., M. Kojima, et al. (2003). "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function." Cell **112**(2): 257-69.
37. Ehlers, A. and D. M. Clark (2000). "A cognitive model of posttraumatic stress disorder." Behaviour Research and Therapy **38**: 319-345.
38. Eisch, A. J., C. A. Bolanos, et al. (2003). "Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression." Biol Psychiatry **54**(10): 994-1005.
39. Faure, J., J. D. Uys, et al. (2007). "Early maternal separation alters the response to traumatization: resulting in increased levels of hippocampal neurotrophic factors." Metab Brain Dis **22**(2): 183-95.
40. Feder, A., E. J. Nestler, et al. (2009). "Psychobiology and molecular genetics of resilience." Nat Rev Neurosci **10**(6): 446-57.
41. Fish, E. W., D. Shahrokh, et al. (2004). "Epigenetic Programming of Stress Responses through Variations in Maternal Care." Ann N Y Acad Sci **1036**: 167-80.
42. Frommberger, U. H., R. D. Stieglitz, et al. (1998). "Prediction of posttraumatic stress disorder by immediate reactions to trauma: a prospective study in road traffic accident victims." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **248**: 316-321.

43. Gershuny, B. S., M. Cloitre, et al. (2003). "Peritraumatic dissociation and PTSD severity: do event related fears about death and control mediate their relation?" Behaviour Research and Therapy **41**: 157-166.
44. Gilbertson, M. W., M. E. Shenton, et al. (2002). "Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma." Nat Neurosci **5**(11): 1242-7.
45. Gonzalez, A., V. Lovic, et al. (2001). "Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats." Dev Psychobiol **38**(1): 11-32.
46. Grassi-Oliveira, R., M. Ashy, et al. (2008). "Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load?" Rev Bras Psiquiatr **30**(1): 60-8.
47. Grassi-Oliveira, R., L. M. Stein, et al. (2008). "Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report." Biol Psychiatry **64**(4): 281-5.
48. Gutman, A. R., Y. Yang, et al. (2008). "The role of neuropeptide Y in the expression and extinction of fear-potentiated startle." J Neurosci **28**(48): 12682-90.
49. Hancock, S. D., J. L. Menard, et al. (2005). "Variations in maternal care influence vulnerability to stress-induced binge eating in female rats." Physiol Behav **85**(4): 430-9.

50. Hariri, A. R., T. E. Goldberg, et al. (2003). "Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance." J Neurosci **23**(17): 6690-4.
51. Hauck, S. (2008). Manejo de situações de estresse agudo. Emergências Psiquiátricas. J. Quevedo, R. Schmitt and F. Kapczinski. Porto Alegre, Artmed: 347-368.
52. Hauck, S., F. Gomes, et al. (2009). "Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and posttraumatic stress disorder: a case report study." Rev Bras Psiquiatr **31**(1): 48-51.
53. Hauck, S., S. S. Schestatsky, et al. (2007). "Parental bonding and emotional response to trauma: A study of rape victims " Psychotherapy Research **17**(1): 83-90.
54. Heim, C. and C. B. Nemeroff (2001). "The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies." Biol Psychiatry **49**(12): 1023-39.
55. Heldt, S. A., L. Stanek, et al. (2007). "Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories
- 56." Molecular Psychiatry **12**(7): 656-670.
57. Kardiner, A. (1959). Traumatic neurosis of war. American Handbook of Psychiatry. S. Arieti. New York, Basic Books. **1**: 245-257.

58. Karlamangla, A. S., B. H. Singer, et al. (2002). "Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging." J Clin Epidemiol **55**(7): 696-710.
59. Kauer-Sant'Anna, M., F. Kapczinski, et al. (2009). "Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder." Int J Neuropsychopharmacol **12**(4): 447-58.
60. Kauer-Sant'Anna, M., J. Tramontina, et al. (2007). "Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology." Bipolar Disord **9 Suppl 1**: 128-35.
61. Kessler, R. C., C. G. Davis, et al. (1997). "Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey." Psychol Med **27**(5): 1101-19.
62. Kessler, R. C., A. Sonnega, et al. (1995). "Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey." Arch Gen Psychiatry **52**: 1048-1060.
63. Koenen, K. C., M. J. Lyons, et al. (2003). "A high risk twin study of combat-related PTSD comorbidity." Twin Res **6**(3): 218-26.
64. Kozlovsky, N., M. A. Matar, et al. (2007). "Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response." Int J Neuropsychopharmacol **10**(6): 741-58.

65. Krishnan, V., M. H. Han, et al. (2007). "Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions." Cell **131**(2): 391-404.
66. Lagarde, G., J. Doyon, et al. "Memory and executive dysfunctions associated with acute posttraumatic stress disorder." Psychiatry Res.
67. Lapsa, J. M. and L. E. Alden (2003). "Posttraumatic stress disorder in the emergency room: exploration of a cognitive model." Behaviour Research and Therapy **41**: 49-65.
68. Liu, D., J. Diorio, et al. (1997). "Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress." Science **277**(5332): 1659-62.
69. Lovic, V., A. Gonzalez, et al. (2001). "Maternally separated rats show deficits in maternal care in adulthood." Dev Psychobiol **39**(1): 19-33.
70. Marshall, G. N. and T. L. Schell (2002). "Reappraising the link between peritraumatic dissociation and PTSD symptom severity: evidence from a longitudinal study of community violence survivors." Journal of Abnormal Psychology **111**(4): 626-636.
71. Marshall, R. D., R. Spitzer, et al. (1999). "Review and critique of the new DM-IV diagnosis of Acute Stress Disorder." Am J Psychiatry **156**(11): 1677-1685.

72. McEwen, B. S. and T. A. Milner (2007). "Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain." Brain Res Rev **55**(2): 343-55.
73. McNally, R. J. (2003). "Psychological mechanisms in acute response to trauma." Society of biological psychiatry **53**: 779-788.
74. Meaney, M. J. and M. Szyf (2005). "Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome." Dialogues Clin Neurosci **7**(2): 103-23.
75. Meaney, M. J. and M. Szyf (2005). "Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?" Trends Neurosci **28**(9): 456-63.
76. Morgan, C. A., 3rd, S. Southwick, et al. (2004). "Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress." Arch Gen Psychiatry **61**(8): 819-25.
77. Morgan, C. A., 3rd, S. Wang, et al. (2000). "Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training." Biol Psychiatry **47**(10): 902-9.
78. Myers, K. M. and M. Davis (2002). "Behavioral and neural analysis of extinction." Neuron **36**(4): 567-84.

79. Nemeroff, C. B. (2004). "Neurobiological consequences of childhood trauma." J Clin Psychiatry **65 Suppl 1**: 18-28.
80. Otte, C., T. C. Neylan, et al. (2005). "Association between childhood trauma and catecholamine response to psychological stress in police academy recruits." Biol Psychiatry **57**(1): 27-32.
81. Pagani, M., G. Hogberg, et al. (2005). "Regional cerebral blood flow during auditory recall in 47 subjects exposed to assaultive and non-assaultive trauma and developing or not posttraumatic stress disorder." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.
82. Post, R. M. (2007). "Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena." Neurosci Biobehav Rev **31**(6): 858-73.
83. Post, R. M. (2007). "Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications." J Psychiatr Res **41**(12): 979-90.
84. Protopopescu, X., H. Pan, et al. (2005). "Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects." Biol Psychiatry **57**(5): 464-73.
85. Rasmusson, A. M., L. Shi, et al. (2002). "Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock." Neuropsychopharmacology **27**(2): 133-42.

86. Savitz, J., L. van der Merwe, et al. (2007). "Genotype and childhood sexual trauma moderate neurocognitive performance: a possible role for brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E variants." Biol Psychiatry **62**(5): 391-9.
87. Schestatsky, S., F. Shansis, et al. (2003). "[Historical evolution of the concept of posttraumatic stress disorder]." Rev Bras Psiquiatr **25 Suppl 1**: 8-11.
88. Schestatsky, S., F. Shansis, et al. (2003). "Historical evolution of the concept of posttraumatic stress disorder." Rev Bras Psiquiatr **25**(supl 1): 8-11.
89. Sen, S., R. Duman, et al. (2008). "Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications." Biol Psychiatry **64**(6): 527-32.
90. Shalev, A. Y., T. Peri, et al. (1996). "Predictors of PTSD in injured trauma survivors: a prospective study." Am J Psychiatry **153**(2): 219-225.
91. Shin, L. M., C. I. Wright, et al. (2005). "A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder." Arch Gen Psychiatry **62**(3): 273-81.
92. Smith, N., D. Lam, et al. (2002). "Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q). Validation of a screening instrument for

- childhood adversity in clinical populations." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **37**(12): 572-9.
93. Smotherman, W. P. (1983). "Mother-infant interaction and the modulation of pituitary-adrenal activity in rat pups after early stimulation." Dev Psychobiol **16**(3): 169-76.
94. Sorg, B. A. and P. W. Kalivas (1991). "Effects of cocaine and footshock stress on extracellular dopamine levels in the ventral striatum." Brain Res **559**(1): 29-36.
95. Stein, M. B., K. L. Jang, et al. (2002). "Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study." Am J Psychiatry **159**(10): 1675-81.
96. Szyf, M., I. C. Weaver, et al. (2005). "Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat." Front Neuroendocrinol **26**(3-4): 139-62.
97. Tanaka, E., S. Sakamoto, et al. (1998). "Hopelessness in a community population: factorial structure and psychosocial correlates." J Soc Psychol **138**(5): 581-90.
98. Tapia-Arancibia, L., F. Rage, et al. (2004). "Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function." Front Neuroendocrinol **25**(2): 77-107.
99. Tsankova, N. M., O. Berton, et al. (2006). "Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action." Nat Neurosci **9**(4): 519-25.

100. Tsukinoki, K., J. Saruta, et al. (2007). "Submandibular glands contribute to increases in plasma BDNF levels." J Dent Res **86**(3): 260-4.
101. Ullman, S. E. and H. H. Filipas (2001). "Predictors of PTSD symptom severity and social reactions in sexual assault victims." Journal of Traumatic Stress **14**(2): 369-389.
102. Ullman, S. E., H. H. Filipas, et al. (2007). "Psychosocial correlates of PTSD symptom severity in sexual assault survivors." J Trauma Stress **20**(5): 821-31.
103. Van der Kolk, B., L. Weisaeth, et al. (1996). History of trauma in psychiatry. Traumatic stress. B. Van der Kolk, A. McFarlane and L. Weisaeth. New York, Guilford.
104. Yehuda, R. (2004). "Risk and Resilience in posttraumatic stress disorder." J Clin Psychiatry **65**(suppl 1): 29-36.
105. Yehuda, R., S. R. Brand, et al. (2006). "Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder." Acta Psychiatr Scand **114**(3): 187-93.
106. Yehuda, R., S. M. Engel, et al. (2005). "Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy." J Clin Endocrinol Metab **90**(7): 4115-8.

107. Yehuda, R., A. Morris, et al. (2007). "Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD." J Trauma Stress **20**(5): 757-61.
108. Yu, H., Y. Wang, et al. (2009). "Variant BDNF Val66Met polymorphism affects extinction of conditioned aversive memory." J Neurosci **29**(13): 4056-64.
109. Zhang, L., R. Zhou, et al. (2006). "Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: a possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD." Med Hypotheses **66**(6): 1205-8.
110. Zlotnick, C., C. L. Franklin, et al. (2002). "Does "subthreshold" posttraumatic stress disorder (have any clinical relevance?" Comprehensive Psychiatry **43**(6): 413-419.

ANEXO 1

PROTOCOLO

NET-TRAUMA

**Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre**

NET-TRAUMA (PESQUISA)

Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A. IDENTIFICAÇÃO

PACIENTE: _____ Nº _____
PRONTUÁRIO Nº _____
INÍCIO DA PESQUISA ____/____/____ TÉRMINO DA PESQUISA ____/____/____
PESQUISADOR (ES): _____

B. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. **Sexo:** Masculino (1), Feminino (2)
2. **Cor da Pele:** Branca (1), Parda (2), Negra (3), Amarela (4)
3. **Idade:** ____ anos
4. **Data de Nascimento:** ____/____/____
5. **Nível Educacional:** Fundamental incompleto (1), Fundamental completo (2),
Médio incompleto (3), Médio completo (4),
Superior incompleto (5), Superior completo (6),
Pós-graduação incompleta (7), Pós-graduação completa (8)
6. **Anos de Estudo:** ____ anos
7. **Estado Civil:** Solteira (1), Casada (2), Divorciada (3), Viúva (4), Vive com o companheiro (5)
8. **Ocupação:** Empregado (1), Desempregado (2), Aposentado (3), Temporariamente Afastado (4)
Outro (5)
9. **História Psiquiátrica Prévia:** Sim (1), Não (2) Se sim, qual? (DSM IV) _____
10. **História Prévia de Trauma:** Sim(1), Não(2) Se sim, qual? (DSM IV) _____
Data do trauma prévio: ____/____/____
Se sim, em que idade(s)?: ____, ____, ____
Qual? _____
Abuso Sexual Prévio: Sim (1), Não (2)
11. **Tratamento Psiquiátrico Prévio:** Sim (1), Não (2) Qual? _____
12. **Tratamento Psiquiátrico para Trauma Prévio:** Sim (1), Não (2) Qual? _____
13. **Diagnósticos (pela DSM IV):**
EIXO 1: _____
EIXO 2: _____
EIXO 3: _____
EIXO 4: _____
EIXO 5(GAF) _____

14. História Familiar da Doença Psiquiátrica

Ausente (0), Depressão (1), Tentativa de Suicídio (2), Suicídio (3), Comportamento Violento (4),
Gastos Excessivos (5), T. H. Bipolar (6), Esquizofrenia (7), Problemas c/ álcool (8),
Problemas c/ drogas (9), Problemas c/ Jogo (10), Hospitalização Psiquiátrica (11),
Tratamento Psiquiátrico (12), Outros (13), Não sabe (14)

(nº do problema) grau de parentesco*

Familiar em 1º Grau: () _____, () _____, () _____, () _____, () _____
Familiar em 2º Grau: () _____, () _____, () _____, () _____, () _____

Outros (13) _____

*Grau de parentesco: 1º grau: Pai (P), Mãe (M), Filho (F), Irmão (I)
2º grau: Tio (T), Primo (P), Sobrinho (S), Avô (A)

C. DADOS SOBRE O EVENTO TRAUMÁTICO EM TRATAMENTO

15. **Data do Trauma:** ____/____/____
16. **Fez Denúncia Formal:** Sim (1), Não(2), Não se aplica (3)
Se não, por quê? Medo (1), Vergonha (2), Outras causas (3)
Se sim, classifique o atendimento: acolhedor (1), neutro (2), agressivo (3)
17. **Agressor:** Conhecido (1), Desconhecido (2), Não se aplica (3)
Se conhecido, quem? Pai (1), Padrasto (2), Irmão (3), Outro (4)
18. **Rede de apoio:** Sim(1), Não(2) Se sim, Qual? _____
Houve algum tipo de maus-tratos pela rede de apoio? Sim(1), Não(2) Qual? _____

D. MOTIVO DO FIM DO TRATAMENTO

- () Encaminhamento () Psicoterapia Individual
() Grupo
() Rede Primária
() Outros, qual? _____
() Alta
() Abandono

E. HISTÓRIA DO PACIENTE E BREVE DESCRIÇÃO DO TRAUMA

Relações de objeto na infância e pessoais, história real do trauma e fantasias sobre o fato, p. ex.:

F. HISTÓRICO DAS APLICAÇÕES**1. PRIMEIRA APLICAÇÃO** (Data: ___/___/___, Pesquisador: _____)

1.1. CGI(S) _____ GAF _____ (Médico Responsável: _____)
 1.2. Davidson FR _____ FE _____ FH _____ F _____
 (DSM IV) Sim (1) GR _____ GE _____ GH _____ G _____
 Não (2) TR _____ TE _____ TH _____ T _____

1.3. Experiências Dissociativas Escore Total: _____

4.4. SOS Pessoa 1 _____ Escore _____
 Pessoa 2 _____ Escore _____

1.5. Estresse Agudo

1. Sim (1), Não (2) 3. Sim (1), Não (2) 5. Sim (1), Não (2)
 2. Sim (1), Não (2) 4. Sim (1), Não (2) DSM IV Sim (1), Não (2)

Medicação (dose e tempo de uso): _____

Observações: _____

2. SEGUNDA APLICAÇÃO (Data: ___/___/___, Pesquisador: _____)

2.1. CGI(S) _____ CGI(I) _____ (Médico Responsável: _____)

2.2. Beck Escore Total: _____

2.3. Peritrauma

i1	i2	i3	i4	i5	i6	i7	i8	i9	i10	i11
i12	i13	i14	i15	i16	i17	i18	i19	i20	i21	

2.4. PBI: Pai: A= _____ C= _____ Tipo: _____
 Mãe: A= _____ C= _____ Tipo: _____

Medicação (dose e tempo de uso): _____

Observações: _____

3. TERCEIRA APLICAÇÃO (Data: ___/___/___, Pesquisador: _____)

3.1. CGI(S) _____ CGI(I) _____ (Médico Responsável: _____)

3.2. DSQ Fator Maduro _____ Fatos Neurótico _____ Fator Imaturo _____

M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20
M21	M22	M23	M24	M25	M26	M27	M28	M29	M30
M31	M32	M33	M34	M35	M36	M37	M38	M39	M40

3.3. QUESI Abuso Emocional _____ Minimização/Negação: _____ (exclusão)
 Abuso Físico _____
 Abuso Sexual _____
 Negligência Emocional _____
 Negligência Física _____

Medicação (dose e tempo de uso): _____

Observações: _____

4. QUARTA APLICAÇÃO (Data: ___/___/___, Pesquisador: _____)

4.1. CGI(S) _____ CGI(I) _____ GAF _____ (Médico Responsável: _____)

4.2. Beck(2ª aplicação) Escore Total: _____

4.3. Davidson (2ª) FR _____ FE _____ FH _____ F _____
 (DSM IV) Sim (1) GR _____ GE _____ GH _____ G _____
 Não (2) TR _____ TE _____ TH _____ T _____

4.4. SOS(2ª) Pessoa 1 _____ Escore _____
 Pessoa 2 _____ Escore _____

Medicação (dose e tempo de uso): _____

Observações: _____

Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF)

PRIMEIRA E ÚLTIMA APLICAÇÃO

Considerar o funcionamento psicológico, social e ocupacional em um continuum hipotético de saúde-doença mental. Não incluir prejuízos no funcionamento quando decorrentes de limitações físicas ou ambientais.

Código	(Obs.: Usar códigos intermediários quando apropriado, p. ex., 45, 68, 72)
100 ↘ 91	Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas de vida jamais vistos fora de seu controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas. Não apresenta sintomas.
90 ↘ 81	Sintomas ausentes ou mínimos (p. ex., leve ansiedade antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, socialmente efetivo, satisfeito em geral com a vida, nada além de problemas ou preocupações cotidianas (p.ex., uma discussão ocasional com um membro da família).
80 ↘ 71	Se sintomas estão presentes, são temporários e reações previsíveis a estressores psicossociais (p.ex., dificuldade de concentração após discussão em família); leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p.ex., declínio temporário na escola).
70 ↘ 61	Alguns sintomas leves (como humor depressivo e insônia leve) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., ocasionais faltas injustificadas na escola, ou furtos dentro de casa), mas geralmente funcionando bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos.
60 ↘ 51	Sintomas moderados (afeto embotado, ala circunstancial, ataques de pânico) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar (poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho).
50 ↘ 41	Sintomas sérios (ideação suicida, rituais obsessivos graves, furtos freqüentes em lojas) OU qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar (nenhum amigo, incapaz de se manter no emprego)
40 ↘ 31	Algum prejuízo no teste de realidade e comunicação (fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) OU prejuízo importante em diversas áreas, como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor (adulto deprimido, evita amigos, negligencia a família, é incapaz de trabalhar, criança agride frequentemente mais jovens, é desafiadora em casa e vai mal na escola).
30 ↘ 21	Comportamento consideravelmente influenciado por delírios ou alucinações OU grave prejuízo na comunicação ou julgamento (ocasionalmente incoerente, age de forma grosseiramente inapropriada, preocupações suicidas) OU inabilidade para funcionar na maioria das áreas (permanece na cama o dia inteiro; sem emprego, casa ou amigos).
20 ↘ 11	Algum perigo de ferir a si mesmo ou a outros (tentativas de suicídio, mas sem claro desejo de morrer: frequentemente violento; excitação maníaca) OU falha em manter minimamente a higiene pessoal (suja-se com fezes) OU prejuízo grosseiro na comunicação (amplamente incoerente ou em mutismo).
10 ↘ 1	Perigo persistente de se ferir gravemente ou a outros (violência recorrente) OU inabilidade persistente para manter higiene pessoal mínima OU ato suicida grave, com clara expectativa de morrer.
0	Informações inadequadas

CGI (Escala de Impressão Clínica Global)

1. PRIMEIRA CONSULTA (Data: ___/___/___)

CGI(S) -Escala de Impressão Clínica Global – Severidade da Doença

Considerando a sua experiência com este problema, **o quão mentalmente doente** está o paciente **neste momento?**

- (1) Normal; não limítrofe
- (2) Doença limítrofe
- (3) Levemente doente
- (4) Moderadamente doente
- (5) Marcadamente doente
- (6) Gravemente doente
- (7) Doença extremamente grave

Médico Responsável _____)

2. SEGUNDA CONSULTA (Data: ___/___/___)

CGI(I) -Escala de Impressão Clínica Global – Melhora da Doença

Considerando a sua experiência com este problema, **o quão melhor** está o paciente **em relação à última consulta?**

- (1) Muito pior
- (2) Pior
- (3) Levemente pior
- (4) Igual à última consulta
- (5) Um pouco melhor que na última consulta
- (6) Melhor que na última consulta
- (7) Muito Melhor que na última consulta

CGI(S): _____

Médico Responsável _____)

3. TERCEIRA CONSULTA (Data: ___/___/___)

CGI(I) -Escala de Impressão Clínica Global – Melhora da Doença

Considerando a sua experiência com este problema, **o quão melhor** está o paciente **em relação à última consulta?**

- (1) Muito pior
- (2) Pior
- (3) Levemente pior
- (4) Igual à última consulta
- (5) Um pouco melhor que na última consulta
- (6) Melhor que na última consulta
- (7) Muito Melhor que na última consulta

CGI(S): _____

Médico Responsável _____)

4. QUARTA CONSULTA (Data: ___/___/___)

CGI(I) -Escala de Impressão Clínica Global – Melhora da Doença

Considerando a sua experiência com este problema, **o quão melhor** está o paciente **em relação à última consulta?**

- (1) Muito pior
- (2) Pior
- (3) Levemente pior
- (4) Igual à última consulta
- (5) Um pouco melhor que na última consulta
- (6) Melhor que na última consulta
- (7) Muito Melhor que na última consulta

CGI(S): _____

Médico Responsável _____)

Nome: _____

Pesquisador: _____

Nº do protocolo _____

ESCALA DAVIDON DE TRAUMA

PRIMEIRA APLICAÇÃO

(Data: ___/___/____)

Nome: _____

Pesquisador: _____

Nº do protocolo _____

Cada uma das questões abaixo se refere a um sintoma específico. Para cada questão considere com que frequência e com que gravidade, o sintoma o perturbou na última semana. Nos dois quadros ao lado de cada questão escreva um número de 0 a 4 para indicar a frequência e a gravidade do sintoma.

FREQUENCIA

0 = nenhuma vez

1 = uma vez

2 = 2 a 3 vezes

3 = 4 a 6 vezes

4 = diariamente

GRAVIDADE

0 = não perturbou

1 = perturbação mínima

2 = perturbação moderada

3 = perturbou muito

4 = perturbou extremamente

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Você teve imagens, memórias ou pensamentos dolorosos sobre o evento | | |
| 2. Você teve sonhos perturbadores sobre o evento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Você sentiu como se o evento estivesse ocorrendo de novo? Como se você o estivesse revivendo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Você se incomodou com alguma coisa que lhe lembrou o evento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Você experimenta sintomas físicos quando algo lhe lembra o evento? (Isto inclui suadouro, tremores, palpitações, o coração disparar, falta de ar, náusea ou diarreia). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | |
| 6. Você tem evitado qualquer pensamento ou sentimento sobre o evento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Você tem evitado fazer coisas ou entrar em situações que lhe lembrem o evento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Você tem se sentido incapaz de lembrar partes importantes do evento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Você vem tendo dificuldades para se sentir satisfeito com as coisas da sua vida? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Você tem se sentido distante ou desligado das pessoas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Você tem se achado incapaz de se sentir triste ou amoroso com as pessoas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Você vem tendo dificuldade em pensar no seu futuro e em planejar objetivos para a sua vida? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | |
| 13. Você vem tendo dificuldades para pegar no sono ou para continuar dormindo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Você tem estado mais irritado ou com crises de raiva? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Você vem tendo dificuldade para se concentrar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Você tem se sentido como se estivesse "no limite" ou facilmente distraído ou com a sensação de ter que ficar em guarda? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Você tem se sentido sobressaltado ou se assustando com facilidade? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Fecha Critério DSM IV: Sim(1), Não (2)

OBS: TEPT DSM IV: 1 de 5 (B), 3 de 7 (C) e 2 de 5 (D)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS - Estresse Agudo (DSM IV)

PRIMEIRA APLICAÇÃO

(Data: ___/___/____)

Nome:

Médico

Responsável:

Pesquisador: _____
protocolo _____

Nº do

Enquanto vivenciava ou após vivenciar o evento aflitivo, o indivíduo tem três (ou mais) dos seguintes sintomas dissociativos:

- (1) um sentimento subjetivo de **anestesia, distanciamento** ou **ausência de resposta emocional**;
- (2) uma **redução na consciência quanto às coisas que o rodeiam** (p. ex., “estar como num sonho”)
- (3) **desrealização**;
- (4) **despersonalização**;
- (5) **amnésia dissociativa** (isto é, incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma).

Fecha critérios para estresse agudo (>3): Sim (1), Não (2)

ANEXO 2**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA O PACIENTE**

Estamos realizando uma pesquisa com a finalidade de avaliar os sintomas desencadeados pela experiência traumática que você vivenciou, bem como alguns aspectos do seu jeito de ser e da sua história. Vamos pedir que você responda a alguns questionários sobre esses temas neste momento. Além disso, nossa intenção é pesquisar uma substância chamada BDNF no sangue de pessoas que vivenciaram experiências traumáticas, sendo coletada uma amostra de sangue para essa finalidade. Esse estudo pretende avaliar as relações dessa substância com os sintomas desencadeados pelo trauma.

Além de responder aos questionários, que você será submetido a uma punção venosa, que é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Serão retirados 10 ml de sangue, o que não compromete a saúde do voluntário. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. A sua identidade não será revelada em trabalhos que utilizem as informações fornecidas e você poderá optar por se retirar do estudo a qualquer momento sem que isso prejudique de forma alguma seu atendimento no Hospital de Clínicas.

Eu _____ fui informado dos objetivos acima descritos e do porque estão sendo utilizadas as escalas que vou preencher de forma clara e detalhada. Sei que poderei solicitar novos esclarecimentos e que, a qualquer momento do estudo, terei liberdade de retirar meu consentimento de participar na pesquisa. O pesquisador certificou-me do caráter confidencial dos dados e de que, a divulgação dos resultados será sem identificação e unicamente para fins de pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ de _____

Assinatura do paciente _____

Assinatura do pesquisador _____

Contato com a pesquisadora: Simone Hauck - 21018294

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA - 21018304