

A Neurobiologia do Transtorno do Estresse Pós-Traumático

Neurobiology of the Disorder of Post-Traumatic Stress

Lucas Castro Alves^o, Eduardo Bacelar Almeida^o, Juliane dos Anjos de Paula^o, Luise Aníbal Calvano^o, Eduardo Falcão Lima de Souza^o; Deborah Costa Lima de Araújo^o, Vinícius Batista Vieira^o, Antônio Jorge de Oliveira Valois^o, Renata S. Silva Lucena^o, Flávio Soares de Araújo.*

RESUMO

A neuroendocrinológica dos sistemas fisiológicos envolvidos no estresse evidencia hiperfunção do eixo simpato-adrenal em conjunto com uma redução da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes com transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Uma resposta prejudicada do cortisol aos estressores parece estar associada com um aumento da vulnerabilidade ao desenvolvimento do TEPT. O excesso de catecolaminas, sem o pareamento do aumento dos corticóides promoveria uma consolidação excessiva das memórias traumáticas e a indevida generalização para outras situações estressantes. Vários estudos em humanos e animais têm demonstrado que a formação da memória é facilitada por um sistema modulatório endógeno, mediado pela liberação de hormônios de estresse e pela ativação da amígdala cerebral. Esse sistema é adaptativo em termos evolutivos, permitindo o reforço de memórias importantes para a sobrevivência. Em condições de estresse emocional, esse mesmo sistema pode levar à formação de memórias vívidas e duradouras, características do TEPT.

PALAVRAS-CHAVE: Hormônios. Hipocampo. Modulação da memória. Transtorno de estresse pós-traumático.

ABSTRACT

The neuroendocrinological on the physiological systems involved in stress evidenced hyper functioning of the sympatho-adrenal axis together with reduced activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD). An impaired corticoid response to stressors seems to be associated with enhanced vulnerability to PTSD. Excess catecholamines, unchecked by corticoids would promote over consolidation of traumatic memories and undue generalization to other stressful situations. Extensive evidence from animal and human studies has shown that memory formation is enhanced by an endogenous modulatory system mediated by stress hormones and activation of the amygdala. This system is an evolutionarily adaptive method of enhancing important memories. Under emotional stress, this system is activated promoting the formation of vivid, long lasting traumatic memories, which are the hallmark of PTSD.

KEYWORDS: Hormones. Hippocampus. Memory modulation. Posttraumatic stress disorder.

^oAcadêmicos da graduação em medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

* Professor Psiquiatria da UNCISAL e da UFAL. Orientador do trabalho.

1. INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos indicam, claramente, que o Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) está se tornando um importante problema de saúde em termos globais, ainda que continue sendo pouco diagnosticado e tratado de forma inapropriada.⁵ O TEPT é uma reação anormal a uma adversidade intensa.²⁰

Em estudos utilizando os critérios do DSM-IV-TR², a prevalência do Transtorno de Estresse Pós-Traumático para toda a vida varia de 10,4% a 12,3% nas mulheres, e de 5% a 6% nos homens.² Um levantamento realizado entre adultos jovens urbanos encontrou uma prevalência de 39,1% de exposição a evento traumático e uma prevalência de TEPT para toda a vida na taxa de 9,2%³⁷. Considerando populações vítimas de traumas, como, por exemplo, estupro, essa taxa poderia alcançar algo entre 60% e 80%⁴⁵. Um levantamento realizado na população dos EUA em 2001³⁷ estimou que 38% das pessoas com TEPT estavam em tratamento no ano anterior.

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), na atual CID-10,³ pode-se destacar diferentes categorias diagnósticas relacionadas a eventos traumáticos, a denominada "Reação Aguda ao Estresse" e o TEPT.

Segundo a última edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, DSM IV – TR², o estabelecimento do diagnóstico de TEPT acontece quando: a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou ferimento grave, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros; o evento traumático deve ser persistentemente revivenciado na forma de imagens, pensamentos, percepções, sonhos ou recordações angustiantes, intensa reatividade psicológica ou fisiológica podem também estar presente à lembrança do evento; esquiva persistente de estímulos associados com o trauma e entorpecimento da resposta deve estar presentes desde o trauma; sintomas persistentes de excitabilidade aumentada devem estar presentes desde o

trauma; a duração deve ser de pelo menos quatro semanas; e a perturbação causa sofrimentos clinicamente significativo no funcionamento social ou ocupacional, ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.²

Na abordagem do TEPT, as intervenções psicoterápicas e psicossociais, indicadas tanto para prevenção como tratamento do transtorno, têm tido enfoque especial.¹⁸

Na prevenção do TEPT, quando não há outro quadro associado, como depressão ou outro transtorno de ansiedade, são indicadas, exclusivamente, intervenções não farmacológicas.^{8;9} As intervenções mais utilizadas incluem: (1) *Psychological debriefing*, intervenção breve que consiste de discussão sobre o evento estressor e "normalização" das reações psicológicas associadas, realizada, geralmente, em uma única sessão; (2) Aconselhamento, com enfoque em medidas adaptativas, e não no trauma propriamente dito; (3) Terapia cognitivo comportamental (TCC)^{18;46}. No tratamento do TEPT, temos: (1) Terapia cognitivo comportamental, com técnicas semelhantes às descritas anteriormente; (2) *Eye movement desensitisation and reprocessing*, na qual o paciente deve pensar no evento traumático e nos pensamentos negativos e emoções associados, realizando, posteriormente, movimentos seguindo demonstração do terapeuta; (3) Manejo afetivo, que consiste de uma forma de tratamento em grupo, focalizando a regulação do humor; (4) psicoterapia psicodinâmica, com enfoque nos mecanismos de defesa utilizados, interpretações e experiências anteriores do paciente; Hipnoterapia; (6) Relaxamento⁴³.

Dentre as intervenções farmacológicas, as drogas mais utilizadas são os antidepressivos, principalmente os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, como sertralina e paroxetina, e os antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina e imipramina⁸. Drogas sedativas, como benzodiazepínicos e mesmo antipsicóticos em baixa dosagem também são utilizados em alguns esquemas terapêuticos^{8;9}.

2. A NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma reação anormal a uma adversidade intensa. Daí a busca de suas bases biológicas ter se concentrado em aspectos neuroendocrinológicos das reações do organismo a agressões ambientais^{3;24;45}.

São evidentes as alterações fisiológicas e neuroquímicas que estão relacionadas à reação aguda ao estresse e ao Transtorno de Estresse Pós-traumático. Apesar da resposta ao estresse poder facilitar a sobrevivência, pode também resultar na formação de redes neuronais que facilitam memórias intrusivas e sintomas associados de hipervigilância: resposta de sobressalto exagerada, labilidade afetiva, ansiedade, disforia e hiperreatividade do sistema nervoso autonômico. Essa rede neuronal pode ser ativada por estímulos sensoriais externos ou internos, como estímulos cognitivos, afetivos ou somáticos. O entendimento da neurobiologia da consolidação de memórias traumáticas pode prover indicações dos substratos neurais envolvidos no TEPT¹⁰.

Pesquisas recentes têm evidenciado que situações traumáticas, de ameaça e medo ativam alterações biológicas no organismo que visam preparar o indivíduo para o enfrentamento desta situação de “ameaça”. Além disso, as implicações clínicas dos achados neurobiológicos podem contribuir na busca de respostas para a seguinte questão: por que algumas pessoas submetidas ao mesmo tipo de evento traumático desenvolvem TEPT, enquanto outras não? Os sintomas de TEPT têm sido atribuídos ao que se denomina “cascata de respostas biológicas e psicológicas”, resultantes da ativação de si temas cerebrais de respostas neuroquímicas perante ameaças diversas. Parece haver uma predisposição biológica individual que facilitaria o surgimento ou a cronicidade dos sintomas da doença. A amígdala é descrita como a primeira área do cérebro a estimular as respostas neurobiológicas frente ao medo e ameaças da

integridade do indivíduo²⁷. Essa predisposição ao estresse também envolveria respostas neuro-endócrinas, do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático, bem como alterações do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA).^{25;27;52}

A seguir, resumiremos as principais alterações do sistema de defesa que foram até agora relacionadas com o TEPT.

2.1. Eixo simpático-adrenal

Há múltiplas evidências indicando que o eixo simpático-adrenal, ligado à reação de defesa, está hiperativado no TEPT. Por exemplo, a frequência cardíaca está mais elevada e sua variabilidade diminuída em pacientes com TEPT, avaliados muitos anos depois de iniciado o transtorno, o que indica uma ativação do sistema simpático e redução do tonus vagal.^{12;25} Num mesmo sentido, medidas psicofisiológicas mostraram, entre outras alterações, maior reatividade da condutância elétrica da pele e resposta ocular de sobressalto amplificada em presença de estímulos condicionados aversivos.^{20;34;48}

Estímulos evocativos da situação traumática original são particularmente eficazes para produzir estas alterações.³⁴ Testemunhando a hiperreatividade do sistema noradrenérgico central, o antagonista de receptores adrenérgicos do tipo α_2 , ioimbina, produziu maiores aumentos da pressão sangüínea e da frequência cardíaca em pacientes com TEPT do que em controles sadios.⁴⁶ Como os receptores α_2 inibem tonicamente os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*, amígdala e hipocampo, presume-se que os tais efeitos da ioimbina sejam mediados pelo sistema noradrenérgico central.²⁰

A hiperativação do sistema de defesa no TEPT pode ser mediada pelo hormônio liberador de corticotropina (sigla inglesa, CRH) extra-hipotálamico. Embora o CRH sintetizado no núcleo paraventricular do hipotálamo e liberado no sistema porta hipofisário participe da cadeia hormonal do eixo HPA, há uma extensa rede de neurônios

contendo CRH, onde ele funciona como neurotransmissor. Os corpos celulares destes neurônios e/ou seus terminais estão localizados em estruturas límbicas envolvidas com a ansiedade, como a amígdala, o *locus coeruleus* e a matéria cinzenta periaquedutal. A injeção do CRH no interior dos ventrículos cerebrais de animais de laboratório resulta em alterações comportamentais sugestivas de aumento da ansiedade e depressão, além de ativação simpático-adrenal. Isso levou à conclusão de que o CRH inicia respostas características do estresse.^{6;20;37}

2.2. Eixo HPA

Dado que os pacientes com TEPT apresentam uma reação anormalmente intensa e prolongada a um estressor, era de se esperar uma ativação maior que o normal do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal-HPA. No entanto, os achados experimentais apontam para a direção oposta. Os resultados²⁰ mais marcantes indicam uma associação entre redução dos níveis de cortisol e maior vulnerabilidade ao TEPT.⁵¹ Nesse sentido, autores^{50;51} mostraram níveis reduzidos de cortisol em sobreviventes do holocausto que apresentavam TEPT, bem como uma correlação negativa entre a concentração de cortisol nos filhos adultos de sobreviventes e risco de TEPT nos pais.^{14;49} Esse último resultado aponta para um fator genético. Contudo, deve haver também fatores adquiridos, pois verificou-se que experiências estressantes prévias aumentam o risco para o TEPT, possivelmente por modificarem o funcionamento do eixo HPA.⁵¹ Como exemplo, foi verificado que mulheres apresentavam níveis de cortisol mais baixos após estupro, se já tivessem sido vitimadas anteriormente.³⁶

Tentando investigar o TEPT a partir da disfunção do eixo HPA, avaliou o cortisol e os receptores de glicocorticóides (RG) após o teste de supressão de dexametasona (TSD) em 23 sobreviventes do Holocausto, 27 veteranos e 10 controles saudáveis. Eles encontraram um maior

nível de cortisol e de supressão do RG nos linfócitos em sobreviventes de trauma mais velhos com TEPT, comparados com sobreviventes sem TEPT e controles. As respostas à dexametasona não estiveram relacionadas à gravidade de TEPT, mas ao número de anos após o evento traumático e à presença de sintomas de TEPT.¹⁶

Estudando a sensibilidade do RG, por meio das concentrações da interleucina 6 (IL6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) após a ingestão de dexametasona (DEX), em 12 refugiados da Bósnia com TEPT e 13 controles.¹²⁻³⁴ Os pacientes com TEPT eram não-responsivos no período matutino e os níveis não aumentaram durante o dia. Eles necessitaram de uma dose mais baixa de DEX para suprimir as citocinas; a produção de IL6 estava significativamente aumentada nos pacientes, mas não a do TNF- α . Os autores³⁸ concluíram que os refugiados com TEPT tinham hipocortisolismo associado à maior sensibilidade dos tecidos imunológicos a GC.³⁸⁽¹²⁻³⁴⁾

Em outro estudo⁶ avaliaram 52 mulheres com TEPT e sem abuso sexual durante a infância por meio de uma avaliação do eixo HPA.⁶ Mulheres com histórico de abuso e diagnóstico de TEPT possuíam níveis de cortisol noturno mais baixos, em comparação aos de mulheres sem TEPT. A resposta do ACTH ao teste de provocação com CRF foi achatada em comparação à de mulheres não abusadas, mas não entre as que não tinham abuso e tinham TEPT.⁶

As disfunções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal relacionadas ao transtorno de estresse pós-traumático são evidências robustas e os mecanismos subjacentes a ele são cada vez mais compreendidos.¹⁶

2.3. Consolidação da memória e estresse pós-traumático

No TEPT há alterações cognitivas importantes, sobretudo no campo da memória, foi aventado que o excesso de catecolaminas por ocasião do trauma, não refreado pelos corticóides,

levaria à consolidação excessiva das memórias traumáticas.^{50;53} Essa hipótese fundamenta-se em trabalhos experimentais, mostrando que catecolaminas facilitam a consolidação de memórias em ratos, sendo essa ação modulada por corticóides.¹⁴ Tais memórias passariam a ser evocadas em diferentes situações que provocam alarme, passando a fazer com elas novas associações. Com isso, haveria progressiva generalização de situações evocativas das memórias traumáticas.^{12;14;34}

Os laboratórios dedicados à farmacologia da memória empenharam-se na análise da modulação da memória, ou seja, o efeito de drogas, hormônios, neurotransmissores e neuromoduladores na consolidação da memória.⁴ Foi rapidamente compreendido que substâncias moduladoras podiam influenciar os mecanismos básicos do processamento da memória.⁴ Dessa forma, o estudo da modulação foi considerado uma abordagem útil, muito embora indireta, para a investigação dos mecanismos da formação da memória.¹⁷

Após o sucesso dos estudos iniciais usando “estimulantes” para aumentar a consolidação da memória, as drogas passaram a ser administradas imediatamente após o treino, para evitar confusão de efeitos na aquisição, performance ou evocação.^{30;31;34} Por essa razão, um modelo denominado esquiva inibitória tornou-se o paradigma de aprendizado mais utilizado nesse tipo de estudo.^{22;30;38;49}

Como é rapidamente aprendida, a esquiva inibitória permite a determinação precisa do momento após o aprendizado, no qual os tratamentos afetam a consolidação da memória, algo difícil de discernir em tarefas que requerem muitos procedimentos.^{19;29}

Em humanos, a esquiva inibitória representa uma forma de memória constantemente utilizada e necessária para a sobrevivência, pois evita, por exemplo, que coloquemos os dedos em uma tomada elétrica, que atravessemos a rua sem olhar para os lados ou que andemos por lugares perigosos.^{17;29}

Os estudos farmacológicos proveram muitos achados de valor clínico no que diz respeito à modulação dos estágios iniciais da consolidação da memória, além da evocação dela. A consolidação da memória é regulada pela adrenalina circulante, noradrenalina, ACTH e fragmentos de ACTH, vasopressina, ocitocina, glicocorticóides e opióides endógenos, sendo a β -endorfina o mais importante.^{23;32;39;42} Esses agentes atuam através de influências no complexo basolateral do núcleo amigdalóide e, no caso dos opióides, talvez também no septo medial.^{1022;23;38} O efeito amnésico dos opióides, incluindo a morfina, justifica o seu uso como medicação pré-anestésica. A compreensão do modo de ação da picrotoxina (bloqueador do canal de Cl⁻ do receptor γ -aminobutírico do tipo A - GABAA) levou a uma importante reinterpretação dos resultados iniciais nos quais ela era usada com um mero “estimulador central” para aumentar a consolidação da memória.³⁰ A picrotoxina age através do sistema GABAA, e esses receptores são os responsáveis pelo maior sistema de modulação inibitória da consolidação da memória.^{22;41} Esse é, talvez, o mecanismo modulatório mais importante da fase inicial da consolidação, que determina rapidamente se o processo será completado.^{7;29}

Estudos com microinfusão do agonista GABAérgico muscimol ou de picrotoxina no septo medial, amígdala ou hipocampo, demonstraram que mecanismos GABAérgicos atuam como reguladores precoces da evolução da formação da memória nestas três regiões.^{7;17;29}

Estado de alerta, ansiedade e estresse têm sido implicados como importantes moduladores das fases iniciais da formação da memória e evocação.^{10;19;30;32} Há evidências de que alguns aspectos neurohumorais e hormonais, presentes no momento da consolidação (β -endorfina cerebral, hormônios do estresse), devem ser repetidos no momento da evocação, para que seja mais efetiva.^{1;10;40}

O estudo da memória emocional em humanos também é muito importante já que não há dúvida de que a memória para eventos com

componente emocional é melhor do que a para eventos neutros.^{17;29;32} Isso é claramente adaptativo, porque estímulos emocionais, sejam prazerosos ou aversivos, são geralmente mais importantes para a sobrevivência das espécies.¹⁷ Evidências indicam que as memórias emocionais estabelecem-se através da amígdala e são mais resistentes à extinção e ao esquecimento.^{1;10;11;15} Esses achados são consistentes, com a hipótese de que as respostas emocionais influenciam a memória, pelo menos em parte, através da amígdala, modulando o armazenamento da memória de longa duração.^{7;10;15;53} Durante e imediatamente após situações emocionalmente intensas ou estressantes, vários sistemas fisiológicos são ativados, incluindo a liberação de inúmeros hormônios.¹¹

2.4. A IMPORTÂNCIA DO HIPOCAMPO NO TEPT

O hipocampo tem sido implicado na aquisição da memória declarativa. Assim sendo, não é surpresa que tenha sido investigado com especial atenção no TEPT – graças às técnicas não invasoras de neuroimagem. A descoberta mais consistente, obtida por meio da morfometria aplicada a imagens de ressonância magnética nuclear, foi a redução do volume do hipocampo.^{6;20}

A atrofia do hipocampo foi também constatada na doença de Cushing e no transtorno depressivo maior, onde o nível de cortisol circulante está aumentado.⁴⁸ Como evidências obtidas em animais de laboratório mostraram que os corticóides potencializam o efeito neurotóxico de aminoácidos excitatórios, foi aventada a hipótese de que a atrofia hipocampal fosse resultante do aumento de corticóides promovido pelo estresse.^{14;20} Explicação plausível para a depressão, mas que encontra dificuldades no caso do TEPT, pois os níveis de cortisol circulante estão reduzidos.²⁰ Pode-se conjecturar que, no momento do trauma original, eles poderiam estar elevados, mas dificilmente haverá evidência comprobatória.^{20;34;45} Outras alternativas são alterações de neurotransmissores, como a serotonina, o ácido γ -

aminobutírico (GABA) e o glutamato, bem como de fatores de crescimento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (sigla inglesa, BDNF), que participam de processos de neurogênese e neurodegeneração.^{20;34}

O hipocampo parece ter também papel fundamental na consolidação da memória no TEPT. A descrição da perda de memória do paciente H.M., que teve a porção anterior de seus lobos temporais removida cirurgicamente, para o tratamento de epilepsia, demonstrou o papel crucial dessa região na formação da memória.^{29;41} A perda foi, inicialmente, e por muitos anos, atribuída à lesão hipocampal. Entretanto, estudos recentes de ressonância nuclear magnética demonstraram que a perda anatômica de H.M. compreendeu muito da amígdala e do córtex entorrinal, além da metade do complexo hipocampal (giro denteado, hipocampo e subículo).⁴¹ Então, em princípio, a amnésia de H.M. pode ser atribuída a perda de qualquer uma dessas estruturas, ou da perda combinada de algumas delas.

Estudos com lesões em primatas demonstraram que o hipocampo e os córtices perirrinal são cruciais para a formação de memórias declarativas.¹⁷ A importância da memória no TEPT já está muito clara, visto que ocorrem problemas relacionados com sua formação, como foi elucidado no item acima.

De uma forma geral os estudos de neuroimagem evidenciam uma redução do volume hipocampal no TEPT, que tem sido relacionada a alterações cognitivas e anormalidades do eixo HPA encontrados no TEPT²⁰.

3. CONCLUSÃO

Compreender as alterações neurobiológicas que ocorrem no curso do TEPT é sem dúvida um desafio muito especial. O sistema CRH extra-hipotalâmico ativado, com conseqüente aumento do tonus simpático-adrenal; a sensibilidade da retroalimentação negativa do eixo HPA aumentada, levando a uma redução dos níveis de corticóides

circulantes; e o volume reduzido do hipocampo são os achados mais relevantes. Ao término do curso de medicina pude perceber a magnitude desse tema, não só para o médico especialista, mas também como para todo médico generalista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Flávio Soares pela colaboração e empenho na realização desse artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agranoff BW, Davis RE, Brink JJ. Memory fixation in the goldfish. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965;54:788-93.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artemed, 2002.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994. 1989; 146:1530-40.
4. Bär PR, Jolles J, Oestreicher AB, Zwiers H, van Someren H, Schotman P, Gispen WH. Phosphorylation of synaptic membrane constituents: target of modulation by behaviourally active neuropeptides. In: Ajmone-Marsan C, Matthies H, editors. *Neuronal plasticity and memory formation*. New York: Raven Press; 1982. p. 123-36.
5. Berlima Marcelo, Juliana Perizzolob e Marcelo P A Fleckc, Transtorno de estresse pós-traumático e depressão maior *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl1):51-4
6. Bremner JD, Vythilingam M, Anderson G, Vermetten E, McGlashan T, Heninger G, Rasmusson A, Southwick SM, Charney DS. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis over a 24-hour diurnal period and in response to neuroendocrine challenges in women with and without childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;54(7):710-8.
7. Brioni JD. Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Develop Res* 1993;28:3-27
8. Bryant RA, Harvey AG, Basten C, Dang ST, Sackville T, Basten C. Treatment of acute stress disorder: a comparison of cognitive behavioural therapy and supportive counselling. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66:862-6.
9. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy of posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57:607-12.
10. Cahill L. The neurobiology of emotionally influenced memory. *Ann N Y Acad Sci* 1995;125:238-45
11. Cherkin A. Kinetics of memory consolidation: role of amnesic treatment parameters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969; 63:1094-101
12. Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Casuto Y. Power spectral analysis of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:627-9.
13. Davidson JRT, Foa EB. Diagnostic issues in posttraumatic stress disorder: Considerations for the DSM IV. *J Abnorm Psychol* 1991;100:346-51
14. De Wied D, Croiset G. Stress modulation of learning and memory. In: Jasmin G, Proshok

- L, eds. Stress revisited 2: systemic effects of stress. Basel: Karger 1991. p. 167-99.
15. Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young G, Bunsey M. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13500-7.
 16. Elena Juliana Ruiz, Jair Barbosa Neto, Aline Ferri Schoedl, Marcelo Feijo Mel Psiconeuroendocrinologia do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(Supl I):S7-12.
 17. Feiera Gustavo, João Quevedoa, Fabiano R Agostinhoa, Márcio R Martinsa e Rafael Roesler Consolidação da memória e estresse pós-traumático *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl I):25-30.
 18. Garcia Bernardo de Oliveira. Soares e Maurício Silva de Lima Estresse pós-traumático: uma abordagem baseada em evidências *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl I):62-6.
 19. Gold PE. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behav Neural Biol* 1986;46:87-98.
 20. Graeff Frederico G. Bases biológicas do transtorno de estresse pós-traumático *Rev Bras Psiquiatria* 2003;25(Supl I):21-4.
 21. Horowitz MJ. Stress-response syndromes: a review of posttraumatic and adjustment disorders. *Hosp Commun Psychiatry* 1998;37:241-9.
 22. Izquierdo I, Medina JH. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 1997;68:285-316.
 23. Izquierdo I. Opioids and memory. In: Stone TW. editor. *Aspects of synaptic transmission*. London: Taylor and Francis; 1991. p. 164-80.
 24. Kapczinski Flávio e Regina Margis. Transtorno de estresse pós-traumático: critérios diagnósticos, *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl I):3-7.
 25. Kosten TR, Mason JW, Giller EL et al. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12:13-20 .
 26. Krakow B, Hollifield M, Johnston L, et al. Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:537-45.
 27. Machado Rodrigo Vieiraa e Gabriel J C Gauer. Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de humor bipolar *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl I):55-61.
 28. Matthies H. Plasticity in the nervous system: an approach to memory research. In: Ajmone-Marsan C, Matthies H, editors. *Neuronal plasticity and memory formation*. New York: Raven Press; 1982. p. 1-15.
 29. Matthies H. In search of the cellular mechanisms of memory. *Prog Neurobiol* 1989;32:277-349.
 30. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1966;153:1351-8.
 31. McGaugh JL, Izquierdo I. The contribution of pharmacology to research on the mechanisms

- of memory formation. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:208-10.
32. McGaugh JL. (2000). Memory – A century of consolidation. *Science* 287: 248-251.
 33. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
 34. Orr SP, Metzger LJ, Pitman RK. Psychophysiology of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Clin North Am* 1992;49:681-9.
 35. Resnik HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW. Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry* 1995;152:1675-7.
 36. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL. Prevalence of civilian trauma and post-traumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychol* 1993;6:984-91.
 37. Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokineproduction in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(7):745-51.
 38. Rose SPR. Cell-adhesion molecules, glucocorticoids and longterm memory formation. *Trends Neurosci* 1995;18:502-6.
 39. Rose SPR. Time-dependent biochemical and cellular processes in memory processes in memory formation. In: McGaugh JL, Bermúdez-Rattoni F, Prado-Alcalá RA, editors. *Plasticity in the central nervous system: learning and memory*. Mahwah: Erlbaum; 1995. p. 67-82.
 40. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampus lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1957;20:11-21.
 41. Setlow B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of a basolateral amygdala complex-nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory consolidation. *Eur J Neurosci* 2000;12:367-75.
 42. Shepherd J, Stein K, Milne R. Eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of post-traumatic stress.
 43. Sidnei Schestatsky, Flávio Shansis, Lúcia Helena Ceitlin, Paulo B S Abreu e Simone Hauck A evolução histórica do conceito de estresse pós-traumático *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl I):8-11.
 44. Solomon SD, Davidson JRT. Trauma: prevalence, impairment, service use and cost. *J clin* 1997;58(9):5-1.
 45. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:266-74.
 46. Tarrier N, Sommerfield C, Pilgrim H, Humphreys L. Cognitive therapy or imaginal exposure in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:571-5.
 47. Van der Kolk BA, Weisaeth L, van der Hart O. History of trauma in psychiatry. In: van der Kolk B, McFarlane AC, Weisaeth L, eds. *Traumatic stress*. New York: Guilford; 1996.

48. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J, Aferiat DH, Breslau I, Dolan NS. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1252-9.
49. Yehuda R, Harvey H. Relevance of neuroendocrine alterations in PTSD to cognitive impairments of trauma survivors. In: Read D, Lindsay S, eds. *Recollections of trauma: scientific research and clinical practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers Group; 1997. p. 1-22.
50. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol in holocaust survivors with TEPT. *Am J Psychiatry* 1995; 152:982-6.
51. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone admission in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:83-6.
52. Walz R, Rockenbach IC, Amaral OB, Quevedo J, Roesler R. MAPK and memory. *Trends Neurosci* 1999; 22:495.
53. Zola-Morgan S, Squire LR, Clower RP, Rempel NL. Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *J Neurosci* 1993; 13:251-65.