

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Fatores ambientais e neurobiológicos associados ao Transtorno de
Estresse Pós-Traumático e à Resiliência**

Stefania Pigatto Teche

Orientador: Prof. Dr. Lúcia Helena Freitas Ceitlin

Porto Alegre, Março de 2013

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Fatores ambientais e neurobiológicos associados ao Transtorno de
Estresse Pós-Traumático e à Resiliência**

Stefania Pigatto Teche

Orientador: Prof.Dr. Lúcia Helena Freitas Ceitlin

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria

Porto Alegre, Março de 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Teche, Stefania Pigatto

Fatores ambientais e neurobiológicos associados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático e à Resiliência / Stefania Pigatto Teche. -- 2013.
98 f.

Orientadora: Lúcia Helena Freitas Ceitlin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Transtorno de Estresse Pós-Traumático. 2. Interleucinas. 3. Cortisol. 4. Resiliência. 5. Trauma Precoce. I. Ceitlin, Lúcia Helena Freitas, orient. II. Título.

*A minha cidade natal,
Santa Maria,
que vem exercendo a resiliência*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^ª Lúcia Helena Freitas Ceitlin, pela amizade e apoio depreendidos durante todo este projeto.

Aos professores do pós-graduação em ciências médicas: Psiquiatria, em especial a Prof^ª Keila Cereser, a Prof^ª Neusa Sica da Rocha, ao Prof^º Marcelo Pio de Almeida Fleck, aos Doutores Simone Hauck, Pedro Magalhães, Giovanni Salum e Marco Antônio Caldieraro pelos ensinamentos e discussões neste período.

Às colaboradoras, Kariny Cordini, Júlia Goi, Lívia Hartmann de Souza, Anne Sordi, Márcia Santana e Danielle Moraes pela contribuição nas diversas etapas do trabalho.

Ao laboratório de psiquiatria molecular, em especial a Bianca Aguiar e aos Prof^ª Marcia Kauer Sant'Anna e Prof. Flavio Pereira Kapczinski.

Ao apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA), ao GPPG – Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, em especial ao Programa de Pós-graduação em Ciências médicas: Psiquiatria. Ao auxílio estatístico oferecido pelo GPPG, em especial ao Luciano Santos Pinto Guimarães e a Vânia Hirakata.

A UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Serviço de Psiquiatria e seus professores, eternos mestres e fonte de inspiração.

Ao Celg, Centro de Estudos Luiz Guedes, em especial a Patrícia Azambuja e a Maria Luiza Farias de Campos.

Aos pacientes e voluntários que por altruísmo ou compreensão aceitaram participar da pesquisa e contribuíram com nosso estudo.

Aos meus pais e minha irmã, pelo amor, dedicação e incentivo, que tornaram possíveis não só a realização desse trabalho, mas toda minha formação.

Ao meu noivo, pelo companheirismo e disponibilidade em sempre me ajudar, além de tornar meus dias mais alegres.

A minha família e amigos, em especial minhas cunhadas e amigas de Porto Alegre que estiveram sempre presentes.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	06
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	08
RESUMO	09
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Trauma Precoce	14
2.1.1 Trauma na infância	15
2.1.1.1 Instrumento de aferição de trauma na infância	18
2.1.2 Vínculo Parental	19
2.1.2.1 John Bowlby e o comportamento parental	19
2.1.2.2 Aplicações atuais do vínculo parental em pesquisa	22
2.1.2.3 Instrumento de aferição de vínculo parental	24
2.2 Resiliência	25
2.2.1 Características de Resiliência	26
2.2.1.1 Instrumento para aferição de resiliência	30
2.2.2 Mecanismos de Defesas	31
2.2.2.1 Instrumento de aferição dos mecanismos de defesas	34
2.3 Trauma e Psicopatologia na vida adulta	35
2.3.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático - TEPT	35
2.3.1.1 Resposta Fisiológica ao Estresse	37
2.3.1.2 Alterações da resposta neurobiológica ao estresse no TEPT	39
2.3.1.3 Alterações do cortisol na resposta neurobiológica ao estresse no TEPT	42
2.3.1.4 Alterações das interleucinas na resposta neurobiológica ao estresse no TEPT	44
3 OBJETIVOS	47
4 ARTIGO	48
4.1 Artigo - Níveis reduzidos de IL-10 em pacientes com TEPT comparados com resilientes	
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
7 ANEXOS	82

LISTA ABREVIATURAS

5-HT: neurotransmissor de serotonina; Do inglês: *5-hydroxytryptamine*

5-HT1A: receptor de serotonina tipo 1A; Do inglês: *5-hydroxytryptamine subtypes 1A*

5-HT2: receptor de serotonina tipo 2; Do inglês: *5-hydroxytryptamine subtypes 2*

ACTH: hormônio adrenocorticotrópico; Do inglês: *adrenocorticotropic hormone*

CGI: Impressão Clínica Global; Do inglês: *Clinical Global Impression*

CRF: fator liberador de corticotrofina; Do inglês: *Corticotropin-releasing factor*

CRF-NE: Circuito fator liberador de corticotrofina- norepinefrina

CRH: hormônio liberador de corticotropina; Do inglês: *corticotropin-releasing hormone*

CTQ: Questionário sobre Traumas na infância; Do inglês: *Childhood Trauma Questionnaire*

DHEA: *Dehidroepiandrostenediona*

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais; Do inglês:

DSQ: Questionário de Estilo Defensivo; Do inglês: *Defensive Style Questionnaire*

Eixo HPA: Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal; Do inglês: *hypothalamic-pituitary-adrenal*

GABA: neurotransmissor inibitório do SNC. Do inglês: *gamma-aminobutyric acid*

HCV: vírus da hepatite C. Do inglês: *hepatitis C virus*

HIV: vírus da imunodeficiência adquirida. Do inglês: *human immunodeficiency virus*

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

IL-1: Interleucina 1

IL-4: Interleucina 4

IL-8: Interleucina 8

ISRS: Inibidor seletivo da recaptção da serotonina

NE: norepinefrina

NMDA: receptor NMDA; Do inglês: *N-Methyl-D-aspartate*

PBI: Instrumento sobre Vínculo Parental; Do inglês: *Parental Bonding Instrument*

QI: Quociente de inteligência

QUESI: Questionário sobre Traumas na Infância

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Sistema Nervoso Simpático

TEA: Transtorno de Estresse Agudo

TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático

Th1: células T helper tipo 1

Th2: células T helper tipo 2

TNF-alfa: Fator de necrose tumoral; Do inglês: *tumor necrosis factor-alpha*

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

TABELA 1	67
Artigo – Dados clínicos e demográficos de casos com TEPT e controles resilientes.	
TABELA 2	68
Artigo - Comparação de variáveis aferidas pelos instrumentos em casos de TEPT e controles resilientes.	
TABELA 3	69
Artigo – Marcadores inflamatórios e cortisol de pacientes com PTSD e controles resilientes.	
TABELA 4	70
Artigo - Comparação entre níveis séricos de Interleucinas 6 e 10 e o cortisol com os tipos de traumas.	
FIGURA 1	71
Artigo – Comparação das medianas de Interleucina-10 (pg/ml) entre os casos de TEPT e controles resilientes.	

RESUMO

Após um trauma, características de resiliência protegem o indivíduo de desenvolver o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ou outro transtorno mental. O TEPT é um transtorno mental e comportamental, caracterizado por alta morbidade e grandes prejuízos sociais. Resiliência é o processo de negociação, de manejo e de adaptação frente a uma situação de estresse significativo ou trauma. Acredita-se que fatores ambientais e neurobiológicos estejam envolvidos na capacidade de resiliência e no desenvolvimento de TEPT. Método: estudo transversal de casos e controles pareados por sexo e idade. Foram estudados 33 pacientes com TEPT e 33 controles saudáveis que sofreram trauma. Os instrumentos usados foram a Escala de Resiliência, o Questionário de Estilo Defensivo (DSQ), o Questionário de Trauma na Infância (CTQ) e o instrumento Parental Bonding (PBI). As variáveis biológicas estudadas foram cortisol sérico, Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10) séricas. Resultado: Houve diferença significativa entre os grupos no fator I da escala de resiliência ($p=0,019$); nos mecanismos de defesas maduras, maiores em resilientes ($p<0,001$); no abuso emocional ($p=0,001$) e físico ($p=0,003$) durante a infância maior em pacientes com TEPT; e em níveis de IL-10 menores em TEPT ($p=0,029$). Os níveis de IL-6 e cortisol sérico não mostraram diferença significativa. Conclui-se que a resiliência e o trauma na infância parecem ter influência no desfecho de TEPT e que níveis reduzidos de IL-10 em pacientes com TEPT demonstram a alteração do sistema imune nesta patologia.

Palavras-chave: Transtorno de estresse pós-traumático, resiliência, marcadores neurobiológicos, Interleucinas

ABSTRACT

After a traumatic event, characteristics of resilience protect individuals from developing posttraumatic stress disorder (PTSD) or other mental conditions. PTSD is a mental and behavioral disorder characterized by high morbidity and significant social impairment. Resilience is the process of negotiating, handling and adapting to a highly stressful situation or trauma. Environmental and neurobiological factors are believed to be involved in the capacity for resilience and the development of PTSD. Method: Cross-sectional study of cases and controls matched for age and sex, consisting of 33 patients with PTSD and 33 healthy controls who experienced trauma. Instruments used were the Resilience Scale, Defense Style Questionnaire (DSQ), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and the Parental Bonding Instrument (PBI). The biological variables studied were serum cortisol, Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels. Result: There was a significant intergroup difference in factor I of the resilience scale ($p=0.019$), with higher results in resilient subjects for mature defense mechanisms ($p<0.001$) and among patients with PTSD for emotional ($p=0.001$) and physical abuse ($p=0.003$) during childhood, as well as lower IL-10 levels for PTSD ($p=0.029$). No significant difference was recorded in serum cortisol and IL-6 levels. It was concluded that resilience and childhood trauma influence the outcome of PTSD and that lower IL-10 levels in patients with PTSD indicate immune system alterations in this pathology.

Keywords: Disorder post-traumatic stress, resilience, neurobiological markers, Interleukins

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é caracterizado, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), por uma sintomatologia específica após o indivíduo vivenciar ou testemunhar um evento traumático e tem sido associado com grande morbidade e prejuízo funcional. (APA, 1994) Após um trauma psíquico, características de resiliência protegem o indivíduo de desenvolver TEPT ou outro transtorno mental.

Resiliência é o processo de negociação, de manejo e de adaptação frente a uma situação de estresse significativo ou trauma. (WINDLE; BENNETT; NOYES, 2011) Acredita-se que fatores ambientais e neurobiológicos estejam envolvidos na capacidade de resiliência e no desenvolvimento de TEPT. (CHARNEY, 2004) A resiliência apresenta-se no comportamento do indivíduo através de características de adaptação da personalidade e possivelmente também através das defesas psicodinâmicas que o indivíduo usa para o enfrentamento de diferentes situações. Pode-se considerar a resiliência e os mecanismos de defesa como fatores protetores do desenvolvimento de psicopatologia.

Pensando nos fatores de risco, há um consenso atual que experiências de estresse precoce são fatores ambientais que contribuem para o aumento do risco de psicopatologias, tanto na infância como na vida adulta. (LEENARTS et al., 2012) Além disso, dependendo da natureza e da qualidade da relação da criança com seus cuidadores, o vínculo parental pode representar tanto um fator protetor na vida da criança como uma fonte direta de exposição ao estresse e assim predispor à psicopatologia e a uma disfunção de resposta fisiológica ao estresse.

A presença de alterações neurobiológicas, em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático tem cada vez mais sido ressaltada em estudos científicos. Acredita-se na grande influência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e seus derivados, como o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e

o cortisol. (HEIM; NEMEROFF, 2009) Além disso, estuda-se os neurotransmissores, as regiões cerebrais e as alterações gene-ambiente. (FANI et al., 2012) Ultimamente houve destaque para a participação do sistema imune na patofisiologia do TEPT e de outras doenças mentais (SONG et al., 2007).

Este estudo de mestrado é oriundo do Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tem por objetivo estudar os casos de pacientes com TEPT segundo as últimas perspectivas da pesquisa científica, além de prestar assistência a pacientes vítimas de trauma. A assistência engloba intervenções que tentam evitar o desenvolvimento de TEPT após o trauma agudo e também oferece tratamento aos pacientes que já desenvolveram a doença.

Através da pesquisa, busca-se, com a metodologia científica, entender a patofisiologia do TEPT, os mecanismos de resiliência, o aperfeiçoamento do diagnóstico e as melhores formas de tratamento para estes pacientes.

Tendo em vista essas questões, foi desenvolvido este estudo de mestrado que tem por objetivo avaliar as diferenças entre fatores de proteção, como a resiliência e os mecanismos de defesa e os fatores de risco, como o trauma precoce e as relações parentais disfuncionais em pacientes com TEPT e controles resilientes. Além disso, busca-se entender o comportamento de marcadores biológicos da resposta ao estresse, como o cortisol, a Interleucina-6 e a Interleucina-10 nesses dois grupos. Foi realizado um estudo transversal de casos e controles pareados por sexo e idade. Foram estudados 33 pacientes com TEPT e 33 controles saudáveis que sofreram trauma e não desenvolveram doença psiquiátrica, por isso foram considerados resilientes.

A avaliação dos fatores ambientais associados ao trauma e à resiliência foi feita através de quatro instrumentos. A Escala de Resiliência e o Questionário de Estilo Defensivo (DSQ) foram escolhidos para avaliar as características do comportamento frente a estressores. Para avaliar a

exposição a estresse precoce, optou-se pelo Questionário de Trauma na Infância (QUESI/CTQ) e pelo instrumento Parental Bonding (PBI).

A avaliação dos fatores neurobiológicos associados ao TEPT e à resiliência foi realizada com a dosagem de cortisol sérico, a fim de verificar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a dosagem de duas interleucinas séricas (IL-6 e IL-10) para avaliar a participação do sistema imune no TEPT, com a hipótese de serem possíveis marcadores biológicos de TEPT.

A presença de alterações neurobiológicas, em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, pode possibilitar a descoberta de diagnósticos mais precisos, o estadiamento do grau da doença e a identificação da resposta ao tratamento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Trauma Precoce

O estudo do trauma possui vasta literatura. Em 1920, Freud descreveu o trauma como o acontecimento que rompe o escudo protetor do aparelho psíquico. Enfatizou que nem todo o trauma é devastador. Se o trauma ocorrer em uma mente que possui autoproteção, através de suas estratégias de defesas, poderá não causar danos permanentes. Mas o escudo protetor, mesmo assim, será danificado.

Passados alguns anos, após a Primeira Guerra Mundial, Freud enfatiza a importância da intensidade dos estressores traumáticos, da ausência de descargas apropriadas verbais ou motoras para aliviá-la e do despreparo dos indivíduos para seu enfrentamento.

Em 1940, em *Esboço de Psicanálise*, usando a metáfora do embrião humano, Freud alerta para o efeito psicológico do trauma precoce: “Uma agulhada em um organismo desenvolvido é inofensivo, porém, se for em uma massa de célula no ato da divisão celular promoverá uma profunda alteração no desenvolvimento daquele ser humano em formação” (FREUD, S., 2006).

Para Garland, trauma é um acontecimento ou uma situação que causa dano a características individuais, por longo prazo, no aparelho psíquico. O impacto do evento traumático é tão forte que bloqueia todas as defesas contra ansiedade (GARLAND, 2002).

Segundo o DSM-IV, trauma ocorre após uma exposição a um evento traumático no qual o indivíduo vivenciou, testemunhou ou foi confrontado com um ou mais eventos que envolveram morte, grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros. A resposta a essa exposição é de intenso medo, impotência ou horror. Em crianças, essa resposta pode ser expressa por um comportamento desorganizado ou agitado (APA, 1994).

Neste tópico do estudo, é feita uma revisão de como situações traumáticas vividas na infância influenciam no desenvolvimento infantil e nas patologias na vida adulta. Além do trauma, descrevem-se os tipos de relações parentais que podem dificultar o desenvolvimento saudável. Essas vivências negativas podem ter influências na construção da personalidade e no aumento do risco de psicopatologia, dependendo como são enfrentadas.

A exposição a maus tratos na infância e a qualidade da interação com os cuidadores são responsáveis pela modulação da resposta ao estresse em longo prazo. Os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao impacto das experiências precoces sobre o funcionamento mental e o comportamento dos indivíduos vêm sendo esclarecidos em estudos pré-clínicos e em humanos. Diversos mecanismos como a regulação do eixo hipotálamo adrenal e a expressão de receptores de glicocorticóides em nível central são moduladas pela relação precoce com o cuidador/mãe em diversos modelos pré-clínicos de exposição ao estresse. (CALDJI; DIORIO; MEANEY, 2001; CARPENTER et al., 2010a; CARPENTER et al., 2009; CHEN et al., 2011; MEANEY; SZYF, 2005; MELLO et al., 2010)

Após a revisão, são apresentados estudos prévios que analisaram as relações de trauma precoce com os marcadores biológicos da resposta ao estresse e os instrumentos de aferição utilizados nesta pesquisa para avaliar o trauma na infância e os tipos de relações parentais dos participantes.

2.1.1 Trauma na infância

Trauma na infância é descrito em estudos de pesquisa como uma experiência traumática vivida pela criança e normalmente decorre de um padrão de comportamento do cuidador que vai contra o desenvolvimento saudável da criança. Os tipos de traumas comumente mensurados em pesquisa são: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência física e negligência emocional. Nos últimos anos, o impacto dos traumas na infância sobre a saúde das crianças e dos adultos tem sido extensivamente investigado.

Há evidências claras de que abuso físico, emocional e sexual e negligência física e emocional estão associados a um aumento da prevalência de problemas de saúde mental, tais como ansiedade, estresse pós-traumático, depressão, ideação suicida e abuso de substâncias. (KILPATRICK et al., 2000) (RUCHKIN et al., 2007) (WASSERMAN; MCREYNOLDS, 2011) (LEENARTS et al., 2012).

As consequências da exposição a experiências adversas na infância ainda nesta fase são: déficit de atenção, baixo quociente de inteligência (QI), anormalidades neurobiológicas, disfunções no comportamento como problemas de conduta, agressividade e abuso de substâncias, além do aumento do risco de desenvolver doenças psiquiátricas em adolescentes e adultos como a depressão, o suicídio, transtorno de ansiedade, TEPT e transtorno de somatização. (COLLISHAW et al., 2007)

Além disso, um estudo com traumas cumulativos tem documentado que maus tratos crônicos na infância estão associados com o estresse pós-traumático complexo. TEPT complexo inclui sintomas que estão além dos sintomas diagnósticos do DSM-IV, acrescenta distúrbios afetivos interpessoais, distúrbios na capacidade de auto-regulação, comportamento agressivo e violento e distúrbios da personalidade. Outra consequência negativa de maus tratos crônicos é o aumento do potencial de revitimização, isto é, estar em maior risco de ser maltratado novamente por tolerar uma situação prévia semelhante. (CLOITRE et al., 2009)

Em uma revisão recente dos principais achados sobre trauma precoce, apresentados no Encontro Nacional do Cérebro e Estresse do Departamento de Saúde Pública da Universidade Johns Hopkins, confirma as alterações já encontradas previamente. As consequências do trauma em crianças foram: desempenho escolar mais baixo, diminuição da capacidade de leitura, diminuição do QI verbal e mais dias de ausência da escola. Além disso, encontraram que o trauma na infância tem um impacto inclusive ao longo da vida adulta. Adultos com histórico de experiências adversas na infância têm um

maior risco de vários problemas de saúde, incluindo depressão, uso de drogas e suicídio. (CARRION; WONG, 2012)

Um estudo realizado no Brasil mostrou que o abuso e a negligência na infância constituem importantes preditores de TEPT e sofrimento emocional na vida adulta. Os indivíduos com histórico de negligência, especialmente negligência emocional, pareciam mais vulneráveis a desenvolver sintomas de TEPT ao longo da vida adulta. (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN, 2008)

Em uma revisão sistemática sobre o impacto dos maus-tratos na infância na psicobiologia de indivíduos, as consequências estruturais dos maus tratos incluíram anormalidades no desenvolvimento do corpo caloso, neocórtex esquerdo, hipocampo e amígdala; as consequências funcionais incluíram aumento da irritabilidade em áreas do sistema límbico, disfunções do lobo frontal e redução da atividade funcional do vernis cerebelar; e as consequências neuro-humorais englobaram a reprogramação do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal e subsequentemente da resposta ao estresse. (GRASSI-OLIVEIRA; ASHY; STEIN, 2008)

A relação do trauma precoce com os marcadores biológicos da resposta ao estresse está sendo muito estudada ultimamente. Acredita-se que o trauma precoce possa reprogramar a resposta fisiológica ao estresse tornando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal hiperativado e desenvolvendo um estado pró-inflamatório. Na vida adulta, se o indivíduo sofrer novos traumas sua resposta ao estresse já se encontra pré-ativada tendo assim uma resposta com intensidade e consequências maiores.

Pontuações totais do questionário sobre trauma na infância (CTQ) foram positivamente correlacionadas com alterações séricas de IL-6 em indivíduos saudáveis com maus tratos na infância comparados com controles sem trauma na infância. (CARPENTER et al., 2010b)

2.1.1.1 Instrumento de aferição de trauma na infância

Neste estudo de mestrado, o trauma precoce foi avaliado pelo instrumento CTQ. O *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) foi desenvolvido por Bernstein em 1994. Em sua origem era um questionário auto-aplicável com 70 itens. Posteriormente, Bernstein desenvolveu uma versão de 28 itens e as propriedades psicométricas desta nova versão se mantiveram semelhantes as da versão original. Estudos de validação evidenciaram que o instrumento apresenta cinco fatores distintos, que correspondem às cinco dimensões hipotetizadas: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional. Bernstein & Fink obtiveram ótimos indicadores de consistência interna de todas suas subescalas, calculados a partir do alfa de Cronbach, cujas medianas variaram de $\alpha=0,66$, para a subescala de negligência física, a $\alpha=0,92$ para a de abuso sexual. Além disso, a confiabilidade do CTQ foi analisada por teste re-teste, mostrando-se bastante estável. Assim, o CTQ é um instrumento para adolescentes (a partir de 12 anos) e para adultos (a partir de 18 anos) onde o respondedor gradua a freqüência de 28 assertivas relacionadas com situações ocorridas na infância em uma escala Likert de cinco pontos. (BERNSTEIN et al., 1994) (BERNSTEIN et al., 1997) (BERNSTEIN et al., 2003)

Atualmente o CTQ é um instrumento muito utilizado em pesquisas, na área de psiquiatria forense e na área de psiquiatria e psicologia clínica. A versão em português foi traduzida, adaptada e validada por Grassi-Oliveira em 2006 e denominada Questionário sobre Traumas na Infância (QUESI) (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006).

A confirmação e o entendimento de que o trauma na infância está relacionado com psicopatologia oferece mais subsídios para a hipótese da neuroplasticidade ser mais dinâmica na infância. Com isso há um estímulo para investir em medidas de proteção e prevenção de doenças em uma fase precoce e conseqüentemente, melhorar a saúde do adulto.

2.1.2 Vínculo Parental

Vínculo parental é descrito como a maneira dos pais se relacionarem com seus filhos levando em conta as características individuais de comportamento. O conceito surge após a teoria do vínculo de John Bowlby e atualmente tem aplicações importantes na área da pesquisa científica. Acredita-se que o trauma precoce tenha uma influência significativa no desenvolvimento de psicopatologias, assim como uma relação parental adequada é um dos fatores importantes para o desenvolvimento de características de resiliência.

2.1.2.1 John Bowlby e o comportamento parental

John Bowlby estava interessado em encontrar padrões de interação familiar envolvidos, tanto no processo de doença, como no desenvolvimento saudável. Teve essa percepção a partir de observações do comportamento de crianças que eram afastadas de seus cuidadores. Ele observou que a ligação emocional com a figura cuidadora fornece a segurança emocional necessária para um bom desenvolvimento da personalidade. Porém, para que esse desenvolvimento ocorra de maneira saudável é necessário haver disponibilidade do cuidador e capacidade de resposta perante as necessidades da criança. Assim surge a Teoria do Vínculo de John Bowlby, que defende a existência de um comportamento inato nos seres humanos em estabelecer relações íntimas e estáveis com seus cuidadores, principalmente em situações de medo e desamparo. Esse comportamento tem uma função adaptativa de propiciar proteção no início da vida e estimular o comportamento de proteção e afeto por parte do cuidador. (BOWLBY, 1977; BRETHERTON, 1997)

Este comportamento inato de buscar o cuidador predomina nos três primeiros anos de vida e ressurgem na vida adulta sempre que o indivíduo se depara com situações de ameaça à vida. Nesses três primeiros anos de vida, o vínculo afetivo entre os pais e a criança pode ser moldado pelos pais. Após esse vínculo afetivo ter se estabelecido, ele funciona como exemplo de

comportamento nas relações afetivas e tende a persistir na vida adulta. Caso se desenvolva vínculos afetivos com disfunções na vida adulta, estes podem ser modificados com intervenções terapêuticas. (BOWLBY, 1988; SROUFE, 1985)

Do ponto de vista adaptativo, a relação da criança com seus pais é influenciada por três aspectos principais: características da criança, características dos pais e a relação dinâmica entre eles. O desenvolvimento da personalidade incluiria, além do comportamento da criança, a resposta dos pais no sentido de estarem atentos e disponíveis. Atentos no sentido de estarem sensíveis às necessidades da criança e disponíveis no sentido de estarem afetivamente disponíveis para confortá-la em situações de medo, nas quais a criança precise proteção. Através desse comportamento, os pais funcionariam como uma base segura permitindo que a criança tenha segurança e, ao mesmo tempo, autonomia para explorar e se relacionar com o mundo. O indivíduo se tornaria confiante e esperançoso, aumentando o esforço mediante falhas e obstáculos, sendo mais “resistente” a situações adversas, sentindo-se capaz de se ajudar e de ser ajudado. Assim, um vínculo parental saudável e efetivo estaria promovendo a resiliência na vida do indivíduo. (BOWLBY, 1977;1988) Por outro lado, se os pais estão frequentemente indisponíveis ou não reconhecem as necessidades da criança, se estabelece o que Bowlby chamou de apego inseguro. Mary Ainsworth, aluna de Bowlby, baseando-se na teoria do vínculo, definiu três modelos de apego.

1. Apego seguro: a criança confia em seus cuidadores. Estes são acessíveis e colaboradores quando a criança se encontra em situações adversas e de ameaça. Recebem a criança de uma forma amorosa quando esta busca proteção e consolo. Isto permitirá a criança explorar o mundo com segurança e com confiança.

2. Apego ansioso-resistente: a criança não tem segurança de que poderá contar com seus cuidadores em situações de ameaça. Isso promove um grau importante de incerteza na relação vincular. Dessa forma a criança fica propensa a desenvolver ansiedade de separação e torna-se excessivamente

apegada e ansiosa frente à exploração do mundo. O conflito é favorecido pela atitude dos cuidadores que se mostram colaboradores e acessíveis em algumas situações, porém não em outras. Isso aumenta o medo da criança em relação à ameaça de separação e de abandono e a torna mais ansiosa.

3. Apego ansioso-evitativo: a criança não acredita que seus pais possam lhe dar a ajuda necessária. Isso se estabelece quando a criança não recebe conforto e segurança ao buscar ajuda e sim atitudes de rechaço e rejeição. Com isso a criança tenta ser emocionalmente auto-suficiente, evitando o amor e apoio de outros e torna-se uma pessoa narcisista ou com um falso-self. Aqui o conflito se encontra oculto e se relaciona com um rechaço constante da mãe com o filho quando este busca consolo e proteção. (AINSWORTH, 1978)

Nesses casos, quando a criança e seus cuidadores falham em estabelecer o que é chamado apego seguro, o indivíduo estaria mais sujeito a sensações de descontrole e imprevisibilidade que, na vigência de estressores, levariam ao surgimento de sintomas e aumentariam o risco de psicopatologia. Além disso, esse padrão de resposta ao ambiente e ao outro tornaria mais difícil aproveitar os recursos disponíveis, como por exemplo, receber ajuda em situações de estresse ou patologia.

Nas últimas pesquisas, apresentam-se quatro principais estilos de comportamento parental descritos:

1. Autoritativo ou Assertivo: exibem alto nível de controle e exigência e também bom suporte afetivo. São carinhosos e sensíveis às necessidades da criança e levam em conta a idade e maturidade da criança frente as suas expectativas de comportamento esperado.

2. Autoritário: apresentam alto controle e exigência, mas baixo suporte. São frios, não suportivos e insensíveis às necessidades da criança.

3. Indulgentes: são altamente suportivos, mas com exigência baixa, acreditam que poucas regras beneficiam o desenvolvimento infantil.

4. Negligentes: apresentam baixos níveis tanto de suporte como de exigências. Estão emocionalmente distantes.

Adultos que lembravam de pais autoritários ou negligentes relataram menor bem-estar psicológico e mais sintomas depressivos em comparação com adultos que lembravam de pais assertivos. Adultos que lembravam de pais negligentes apresentaram maior abuso de substâncias comparados com pais assertivos. (ROTHRAUFF; COONEY; AN, 2009)

2.1.2.2 Aplicações atuais do vínculo parental em pesquisa

Atualmente, as teorias de socialização familiar veem o comportamento parental como multidimensional, envolvendo primariamente os domínios de suporte e controle parental, os quais são considerados críticos para o desenvolvimento infantil. O suporte dos pais é importante, porque prediz um forte senso de autoestima e segurança, maior bem-estar psicológico, e outros resultados positivos. Sem o adequado suporte parental, as crianças são propensas a sofrer de ansiedade, insegurança, agressividade, hostilidade, baixa autoestima e inadequação. O controle dos pais ajuda a moldar a conformidade com a responsabilidade e o autocontrole na criança. Por outro lado, um controle parental inadequado dificulta a criança a lidar com regras e comportamentos sociais adequados (ROTHRAUFF et al., 2009)

Nas últimas décadas, há numerosos estudos que buscam estabelecer uma relação entre vínculos parentais precoces e patologias na vida adulta, como depressão, transtorno de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático. Estudos evidenciaram que o carinho e proteção dos pais, sem restringir a autonomia da criança, são centrais no desenvolvimento da capacidade da criança em lidar com situações adversas na vida adulta, além de diminuir o risco para psicopatologia. (ENNS; COX; CLARA, 2002; FAVARETTO; TORRESANI, 1997; PARKER, G. et al., 1999)

Em modelo animal, estudo de epigenética em ratas mostrou que ratas mais afetivas, que davam mais lambidas e acariciavam mais seus filhotes, resultava em altos níveis de transcrição do fator de crescimento neural no hipocampo, resultando em menor metilação do gene receptor de glicocorticóide

e alta expressão do receptor de glicocorticóide nesta região do cérebro. Isso na vida adulta demonstrava melhor adaptação frente ao estresse, com baixos níveis de corticosterona, baixa ansiedade e comportamento de afeto e cuidados com a prole. (MEANEY; SZYF, 2005)

Em estudo clínico, houve uma forte associação entre a percepção de pais mais afetivos com menor gravidade de sintomas na fase aguda do transtorno de estresse pós-traumático e menor prejuízo clínico em 30 vítimas de estupro. Além disso, o diagnóstico de Transtorno de Estresse Agudo (TEA), sabidamente associado à gravidade dos sintomas, à presença de sintomas dissociativos e a pior prognóstico, foi mais frequente em pacientes com pais menos afetivos e mais controladores. (HAUCK et al., 2007)

Além do estudo citado, um estudo com 102 veteranos do serviço militar mostrou que veteranos com TEPT atual tiveram menor apego seguro e maior apego inseguro em comparação com aqueles sem TEPT. Análises de regressão hierárquica indicaram que após o controle para dados demográficos, o apego seguro explicou um adicional de 11,2% da variância e fez a maior contribuição preditiva para o não desenvolvimento de TEPT nesta investigação. (GHAFOORI et al., 2008)

Um estudo longitudinal recente com famílias de baixa renda demonstrou a associação do grau de afetividade de mães na infância com marcadores inflamatórios na vida adulta em indivíduos saudáveis, mostrando que pessoas que tiveram mães afetuosas tiveram baixos níveis de Proteína C reativa e IL-6 comparados àqueles com mães pouco afetuosas que apresentaram maiores níveis de marcadores inflamatórios. Este estudo sugere que um bom vínculo parental possa proteger o indivíduo de reações inflamatórias disfuncionais durante a resposta ao estresse. (CHEN et al., 2011)

Dependendo da natureza e da qualidade da relação da criança com seus cuidadores, esse vínculo pode representar tanto um fator protetor na vida da criança como uma fonte direta de exposição ao estresse e assim predispor a psicopatologia e a disfunção de resposta fisiológica ao estresse. (PARKER,

G., 1983) (VOGEL; STILES; NORDAHL, 1997) (NICKELL; WAUDBY; TRULL, 2002)

2.1.2.3 Instrumento de aferição de vínculo parental

Uma das formas de avaliar a qualidade do vínculo entre a criança e seus pais é através do padrão de comportamento dos pais, o qual se mostrou mais importante do que o comportamento da criança no estabelecimento de um vínculo de qualidade em estudos de seguimento. (BRETHERTON, 1997)

O *Parental Bonding Instrument* (PBI) foi desenvolvido em 1979 para medir a contribuição dos pais nesse vínculo. O instrumento foi elaborado através de análises fatoriais sucessivas a partir de 114 itens retirados da literatura e considerados qualidades parentais importantes para o desenvolvimento normal da criança. O PBI é um instrumento auto-aplicável tipo likert (0-3), com 25 perguntas em relação ao pai e a mãe, em que o sujeito responde o quão parecido é aquele comportamento com o comportamento de seus pais até os seus 16 anos. Esse instrumento mede dois constructos: afeto (afeto e disponibilidade versus frieza e rejeição) e proteção (controle e intrusão versus encorajamento da autonomia). O instrumento tem sido muito estudado ultimamente e mostra uma tendência nos resultados na qual a falta de afeto, principalmente quando associada a excesso de controle, é associada a patologias na vida adulta, como depressão, ansiedade, suicídio e transtornos de personalidade. (PARKER, GORDON; TUPLING; BROWN, 1979) No Brasil, o PBI foi adaptado para o português por Hauck e cols. (HAUCK, 2006)

Em um estudo de coorte, com duração de 20 anos, demonstrou-se que o instrumento é psicometricamente robusto, estável ao longo do tempo e com mínima influência das variáveis em estudo, consolidando-se como um instrumento muito útil em pesquisas de risco e resiliência. (WILHELM et al., 2005)

Vários autores têm encontrado três fatores para a análise dos resultados do PBI ao invés de dois fatores como propostos por Parker, 1979. O primeiro

autor a encontrar três fatores numa amostra de 2147 adolescentes australianos foi Cubis em 1989. (CUBIS; LEWIN; DAWES, 1989) Após, o modelo de Kendler seguiu utilizando três fatores (cuidado, proteção e autoritarismo). Tem demonstrado ser o melhor para análise dos resultados do PBI, pois apresentou relativa invariância nos subgrupos em relação a sexo e idade. (KENDLER, 1996) Este resultado também foi encontrado por outros autores, na comparação de cinco modelos propostos para a análise do instrumento. (COX; ENNS; CLARA, 2000; TERRA et al., 2009)

A partir desses marcos teóricos, destaca-se a importância de estudar o padrão de vínculo parental neste estudo, visto que este pode ser entendido como um fator de proteção aos indivíduos que experimentaram situações de estresse e trauma ao longo da vida e não desenvolveram patologias psiquiátricas.

2.2 Resiliência

Neste tópico descreve-se o conceito de resiliência e sua natureza multideterminada, sua interação com a resposta fisiológica ao estresse e com o transtorno de estresse pós-traumático. Em pesquisa científica a resiliência é entendida com diferentes desfechos e pode ser aferida por diferentes instrumentos. Neste estudo foi usada a Escala de Resiliência desenvolvida por Wagnild e Young para aferir características de resiliência dos participantes. Também considerou-se clinicamente resilientes o grupo de controles que sofreu exposição a trauma e não desenvolveu patologias psiquiátricas.

Na segunda parte descreve-se o conceito de mecanismos de defesas sua interação com a resiliência e com o TEPT. Os mecanismos de defesa mostram a maneira de um indivíduo enfrentar os estressores externos. Assim, eles podem ser entendidos como características do processo de desenvolvimento da resiliência. Dependendo de suas qualidades, podem funcionar como um fator de risco ou proteção no processo de resiliência ou no desenvolvimento de psicopatologia. Neste estudo, avaliou-se as qualidades

dos mecanismos de defesa utilizando o Questionário de Estilo Defensivo (DSQ).

2.2.1 Características de Resiliência

O conceito de resiliência tem suas origens na física, significando a propriedade de um corpo de recuperar a sua forma original após sofrer choque ou deformação. Pode também ser chamado, oriundo do inglês, de *robustness*, remetendo a ideia de que uma organização estável, frente a uma perturbação, teria a capacidade de se manter intacta, ou de se organizar ao redor de outro fator a fim de manter a estabilidade, podendo este conceito ser aplicada a todo tipo de matéria.

Quando aplicada à psicologia, a resiliência refere-se à habilidade do indivíduo de enfrentar as adversidades, manter uma capacidade adaptativa, ser transformado por elas, recuperar-se, ou conseguir superá-las. (PINHEIRO et al., 2004)

No campo da pesquisa, resiliência é o processo de negociação, de manejo e de adaptação frente a uma situação de estresse significativo ou trauma. A variedade de recursos do indivíduo aplicados em sua vida e no seu ambiente facilita a capacidade de adaptação frente às adversidades. Durante o curso da vida, a experiência de resiliência pode variar. Essa definição derivou de uma síntese de 270 artigos de pesquisa e fornece uma compreensão para o conceito resiliência ser operacionalizado como instrumento. (WINDLE et al., 2011)

O conceito de resiliência tem aspectos em comum com o conceito de alostase, porém o conceito de alostase se refere mais aos processos bioquímicos e celulares do organismo, enquanto a resiliência engloba o ser humano com suas características de comportamento. Alostase se refere ao novo nível de adaptação que pode ser necessário para um organismo retornar a homeostase após estressores ou outros desafios ambientais. Embora a alostase seja essencial para manter a estabilidade do organismo, quando os

mediadores são excessivos ou passam a ser hiperestimulados, as adaptações têm um custo para o organismo e aumentam o desgaste do mesmo. (KAPCZINSKI et al., 2011; MCEWEN, 2003)

Resiliência ao estresse é multideterminada, inclui perfil psicológico e neurobiológico individual, além das características do meio ambiente como história pessoal de trauma prévio e circunstâncias peritraumáticas como o suporte social. (CHARNEY, 2004)

Fatores psicossociais correlacionados com resiliência têm sido examinados em vários estudos. Eles incluem emoções positivas e otimismo; enfrentamento ativo do medo; flexibilidade cognitiva; guia moral de valores e espiritualidade; competências e suporte social. (FEDER; NESTLER; CHARNEY, 2009; HAGLUND et al., 2007)

Indivíduos resilientes são frequentemente caracterizados por terem atitudes positivas, otimistas e senso de humor. Essas características têm um papel importante na capacidade de tolerar adversidades e estão associadas com a diminuição de doenças relacionadas ao estresse. Otimismo tem sido relacionado com o aumento do bem estar psicológico, maior satisfação de vida e melhoria da saúde. Emoções positivas diminuem a estimulação autonômica facilitando a manutenção da alostase e reduzindo o risco de psicopatologia relacionada ao estresse. Humor tem sido identificado como um mecanismo de defesa maduro e adaptativo que usa uma estratégia de enfrentamento a qual diminui a probabilidade de desenvolver depressão relacionada ao estresse. Humor também alivia as tensões, o desconforto e atrai o suporte social.

O enfrentamento ativo significa desenvolver estratégias para resolver os problemas, manejar o estresse e controlar as emoções negativas que possam surgir de eventos adversos. Alguns exemplos dessas atitudes são: aceitação de problemas, enfrentamento do medo, busca de suporte social, adotar uma perspectiva otimista e fazer exercício físico. O enfrentamento ativo pode ser visto como o inverso do desamparo aprendido. Este último ocorre em situações de estresse inevitável nas quais o indivíduo se retira passivamente, se resigna

e desenvolve resistência para reverter uma experiência negativa. Por isso o enfrentamento ativo frente a um trauma pode impedir consequências neurobiológicas do desamparo aprendido e contribuir para um estado psicológico mais resiliente. O enfrentamento dos medos é um componente chave para esta habilidade. Pacientes com TEPT acabam evitando e perdendo oportunidades na vida pelo medo condicionado. Indivíduos resilientes são mais hábeis em gerenciar o medo usando-o como um guia para avaliar situações de ameaça e decidir a ação apropriada. O enfrentamento ativo parece atenuar o condicionamento do medo, redirecionando a atividade da amígdala com o tronco cerebral na formação de memórias do medo condicionado. (HAGLUND et al., 2007)

A flexibilidade cognitiva refere-se à maneira de pensar com flexibilidade, produzir explicações alternativas e aceitar situações desafiadoras ou angustiantes. Os indivíduos resilientes tendem a ver os eventos negativos de forma mais flexível e realista do que os indivíduos não resilientes. Um exemplo disso é ver os problemas como temporários e limitados ao invés de permanentes e com consequências definitivas. Outro exemplo é através da reavaliação de experiências adversas, tentando encontrar um significado e uma oportunidade de aprendizado com elas. A aceitação é uma estratégia adaptativa de enfrentamento entre as pessoas que são capazes de tolerar o estresse extremo. A aceitação inclui reconhecer os aspectos incontroláveis do estressor e não deve ser confundida com resignação. Indivíduos que tinham um estilo de enfrentamento com aceitação tiveram menos sintomas de TEPT após os ataques terroristas de 11 de setembro de 2001. (SILVER et al., 2002)

Guia Moral refere-se ao conjunto de princípios e valores morais os quais guiam os indivíduos em suas decisões e comportamentos. Normalmente inclui perspectivas religiosas ou espirituais. A neurobiologia da espiritualidade ainda não é totalmente compreendida, mas se sugere que esteja ligada com a densidade de receptores de serotonina 5-HT_{1A}. A hipótese que a moralidade tem uma base neural é suportada pela observação de que o senso moral é por vezes perdido por uma lesão no cérebro. Assim, os indivíduos que pensam e

agem com um guia moral são mais suscetíveis a serem resilientes frente ao estresse e as adversidades.

O termo competências se refere a todo comportamento que o indivíduo se propõe a desenvolver para seu bem estar, como, por exemplo, o exercício físico. Sabe-se que o exercício físico tem influências neurobiológicas na capacidade de resiliência. Ele atenua a resposta do eixo hipotálamo hipófise adrenal (eixo HPA) na resposta ao estresse, aumenta a liberação de endorfinas e os níveis séricos de monoaminas e triptofano (um precursor da serotonina). Pensa-se também que o exercício pode induzir a expressão de vários genes relacionados com a neuroplasticidade e com a neurogênese. O suporte social há muito tempo é estudado como um fator que aumenta a resiliência, talvez por neutralizar sentimentos de solidão e aumento da sensação de auto-eficácia. A neurobiologia do apoio social é complexa, a ocitocina tem sido estudada durante o apoio social e parece ter um efeito ansiolítico durante as situações estressantes.

O meio ambiente também tem influências importantes no desenvolvimento de características de resiliência. Indivíduos que sofrem experiências extremas de estresse na infância, como abuso físico ou sexual, podem ser mais vulneráveis a futuros estressores do que indivíduos que não foram expostos a essas adversidades. (HAGLUND et al., 2007) Evidências em modelo animal indicam que ao nascimento há uma grande plasticidade no circuito neural envolvido na resposta ao estresse, mais pronunciado no circuito do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e no eixo HPA. (CLAES, 2004) Mulheres que sofreram abuso na infância mostram aumento da atividade do eixo HPA e maior atividade autonômica em resposta ao estresse na vida adulta. (HEIM et al., 2000) Outras conseqüências do abuso na infância encontradas foram: atraso na capacidade de independência, aumento da ansiedade, aumento CRH, aumento HPA, e diminuição do hipocampo. (HAGLUND et al., 2007)

Entre os fatores neurobiológicos da resiliência encontram-se os hormônios, os neurotransmissores e os neuropeptídios envolvidos na resposta

aguda ao estresse. Interações complexas entre a genética do indivíduo e sua história prévia individual de exposição a estressores ambientais determinam a adaptabilidade da resposta neuroquímica ao estresse frente a novas adversidades, bem como o funcionamento do circuito neural envolvido nesta resposta. (FEDER et al., 2009)

Os fatores neurobiológicos envolvidos na resiliência serão vistos com maiores detalhes no tópico de resposta normal ao estresse. Brevemente destaca-se que na resposta normal ao estresse, o hormônio liberador de corticotropina (CRH) é um importante mediador endócrino e comportamental. Em uma situação de estresse o hipotálamo libera CRH que ativa o eixo HPA, através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), liberando cortisol e dehidroepiandrosterona (DHEA). Além desses principais mecanismos neurobiológicos influenciam na resiliência a testosterona, o sistema lócus ceruleus-norepinefrina, o neuropeptídeo-y, a galanina, a serotonina, a dopamina e o circuito neural de recompensa. (HAGLUND et al., 2007)

2.2.1.1 Instrumento para aferição da resiliência

Estudos de resiliência têm definido esse construto com diferentes desfechos: sentimentos positivos apesar da exposição crônica a eventos estressantes da vida; ausência de transtorno psiquiátrico ao longo da vida após exposição a eventos traumáticos; ausência de TEPT após exposição a trauma; ausência de sintomas após exposição a estresse psicológico; pontuação elevada em escalas de Resiliência.

Na literatura atual existem 19 escalas que se propõem a medir resiliência. Segundo estudo de revisão que avaliou os principais instrumentos para aferir resiliência, a Escala de Resiliência encontra-se entre as de melhor qualidade. The Resilience Scale foi desenvolvida por Wagnild e Young em 1993 a partir de um estudo qualitativo com 24 mulheres idosas que clinicamente se adaptaram com sucesso às adversidades da vida. É uma escala auto-aplicável, com 25 itens descritos de forma positiva e pontuados em

uma escala tipo likert (1= discordo totalmente a 7= concordo totalmente). Apresenta validade de conteúdo, consistência interna, com alfa 0.89 e validade de constructo. (WAGNILD; YOUNG, 1993; WINDLE et al., 2011)

No Brasil a Escala de Resiliência foi traduzida e adaptada por Pesce et.al, 2005. Foram entrevistados 997 alunos entre 12-19 anos. Apresentou consistência interna com alfa 0.80, índice de confiabilidade intra-observador com kappa discreto a moderado e coeficiente intraclassa de 0.746. Utilizando-se a rotação ortogonal varimax encontrou-se 3 fatores que explicaram 39,9% da variância. Fator I: capacidade de resolver situações e valores pessoais; fator II: independência e determinação; fator III: autoconfiança e adaptação. Alguns estudos fazem uma divisão dicotômica na análise dos resultados. O escore da escala varia de 25 a 175 pontos, valores altos, acima de 110.6, indicam elevada resiliência. (AROIAN et al., 1997)

Entender o processo de resiliência é essencial para alcançar uma compreensão da resposta humana ao estresse e ao trauma. O progresso de estudos nesta área faz acreditar que é possível encontrar novos métodos para a prevenção de desfechos como TEPT ou outras psicopatologias.

2.2.2 Mecanismos de Defesas

O conceito de mecanismos de defesa é derivado da teoria psicanalítica. Entende-se por mecanismos de defesas os mecanismos do ego do indivíduo para lidar com os conflitos. Os mecanismos de defesa foram primeiramente descritos por Sigmund Freud que alertou para o mecanismo de repressão como forma do indivíduo se proteger dos instintos indesejados pelo ego. (FREUD, S., 2006)

Anna Freud aprofundou o estudo dos mecanismos de defesa em sua obra “O Ego e os Mecanismos de Defesa” defendendo que todas as pessoas apresentavam mecanismos de defesas, fossem elas normais ou neuróticas. (FREUD, A., 1937)

Segundo a teoria psicanalítica os mecanismos de defesa são processos mentais utilizados pelo ego em nível inconsciente contra as demandas instintivas do id. Também funcionam como mecanismos psicológicos que buscam o equilíbrio entre os desejos, as necessidades e os impulsos individuais com as proibições e as demandas da realidade externa.

Segundo o DSM-IV os mecanismos de defesa são processos psicológicos automáticos que protegem o indivíduo contra a ansiedade e afastam a conscientização quanto a perigos ou estressores internos ou externos. O DSM-IV classifica os mecanismos de defesas em 27 tipos e também os distribui em um continuum de sete níveis defensivos. (APA, 1994)

Utiliza-se esse conceito em pesquisas, pois se acredita que os mecanismos de defesa também mostram a maneira de um indivíduo enfrentar estressores externos. Em estudos de trauma e de transtorno de estresse pós-traumático acredita-se que os mecanismos de defesas utilizados após um trauma podem interferir ou ser um sinalizador para o desfecho do indivíduo.

Imaginando ser apenas um sinalizador, partiria da hipótese que os mecanismos de defesas aparecem como características fenotípicas já pré-determinadas geneticamente. Porém, segundo teorias atuais que definem o comportamento como sendo multideterminado, acredita-se que as experiências precoces também influenciam na determinação dos mecanismos de defesas. Portanto, os mecanismos de defesas podem também funcionar como um fator de risco ou proteção, dependendo de suas qualidades, no processo de resiliência ou no desenvolvimento de psicopatologia.

As qualidades dos mecanismos de defesas estão relacionadas com comportamentos mais adaptativos à realidade externa. Quanto mais adaptada à realidade, maior o grau de maturidade da defesa e melhor a qualidade para o enfrentamento de conflitos. Se os recursos internos do ego ainda são insuficientes, o indivíduo utilizará mecanismos de defesas imaturas, pois será sua única maneira de controlar angústias e ansiedade e isso pode acabar sendo patológico.

Os indivíduos utilizam vários tipos de mecanismos de defesas para o enfrentamento de seus conflitos, muitas vezes de forma conjunta. Porém há uma predominância de mecanismos de defesa semelhantes que acaba determinando um funcionamento constante e repetitivo que será mais ou menos adaptativo dependendo das qualidades do conjunto de defesas. (ANDREWS; POLLOCK; STEWART, 1989)

Vários autores têm encontrado uma associação entre o estilo de defesa maduro, imaturo e neurótico com níveis de gravidade de psicopatologia. (SPINHOVEN; KOOIMAN, 1997) (KIPPER et al., 2004) (BLAYA, C. et al., 2006)

Na área do trauma, os estudos têm buscado a influência do perfil defensivo na predisposição dos indivíduos ao desenvolvimento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) ou mesmo no acompanhamento do curso da doença. (BOND, 2004)

Os mecanismos de defesas são um indicativo de risco do desenvolvimento de TEPT após um trauma. Indivíduos que desenvolveram TEPT após exposição ao trauma, utilizavam como principal mecanismo de defesa a formação reativa, comparados aos que não desenvolveram a doença. (BIRMES et al., 1999)

O abuso emocional na infância e a percepção de pais controladores e pouco afetivos tiveram um efeito indireto sobre o desenvolvimento de psicopatologia. Este efeito foi mediado pelas defesas imaturas e pela baixa auto-estima. Houve associação positiva entre a gravidade do abuso emocional na infância e o uso de defesas imaturas nos pacientes estudados. A psicopatologia manifestada entre os adultos que sofreram abuso emocional na infância foi produzida pelo efeito negativo do abuso da personalidade e assume a organização de defesas imaturas, além de danificar a auto-representação. (FINZI-DOTTAN; KARU, 2006)

Três principais mecanismos de defesa foram preditores da sintomatologia de TEPT em pacientes vítimas de trauma: racionalização, cisão e projeção. (PRICE, 2007).

2.2.2.1 Instrumento de aferição de mecanismos de defesas

Um instrumento autoaplicável, com 88 itens, foi desenvolvido para avaliar os derivativos conscientes dos mecanismos de defesa, com a intenção de evidenciar manifestações de um estilo característico do sujeito de lidar com o conflito. (BOND et al., 1983)

Após, uma versão mais curta foi desenvolvida com 40 itens, na qual cada defesa é representada por dois itens. O *Defensive Style Questionnaire* (DSQ) é um questionário objetivo, autoaplicável que avalia vinte defesas. Quatro defesas correspondem ao fator maduro (sublimação, humor, antecipação e supressão), quatro ao fator neurótico (anulação, pseudo-altruísmo, idealização e formação reativa) e doze defesas correspondem ao fator imaturo (projeção, agressão passiva, atuação, isolamento, desvalorização, fantasia autista, negação, deslocamento, dissociação, cisão, racionalização e somatização). O questionário pode fornecer os escores das vinte defesas individuais, calculados pela média dos dois itens correspondentes ou fornecer os escores dos três fatores (maduro, neurótico e imaturo) também calculados pela média dos itens pertencentes aquele fator. Cada item é pontuado numa escala de 1 a 9, 1 indicando discordo completamente e 9 indicando concordo plenamente. (ANDREWS; SINGH; BOND, 1993)

No estudo de validação do DSQ-40 no Brasil, a análise em três fatores explicou 38.1% da variância da amostra. O Fator I foi chamado de fator imaturo, por ele envolver todas as defesas imaturas do instrumento original, exceto a racionalização. O Fator II foi chamado de fator maduro, por ele envolver todas as defesas maduras e incluir a racionalização. O Fator III foi chamado de fator neurótico. (BLAYA, C, 2005)

Entendendo os mecanismos de defesas e suas associações com o desenvolvimento da resiliência e de TEPT será possível observar quais os mecanismos predominantes e desenvolver estratégias de mudança no enfrentamento de situações de estresse e trauma.

2.3 Trauma e Psicopatologia na vida adulta

Neste tópico será abordado o Transtorno de Estresse Pós-Traumático desencadeado após trauma na vida adulta. Apresenta-se os conceitos, a epidemiologia e os instrumentos utilizados para a avaliação do TEPT. Após, descreve-se a resposta fisiológica ao estresse para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos. Em seguida, revisam-se as alterações da resposta ao estresse no TEPT, dando destaque as alterações do cortisol sérico no TEPT e as alterações das interleucinas no TEPT.

Para verificar a resposta ao estresse em pacientes com TEPT, neste trabalho, foi escolhido o cortisol como marcador da resposta ao estresse do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e as Interleucinas como representantes do sistema imune. A escolha desses marcadores biológicos está baseada em estudos prévios que mostraram alterações dessas substâncias na patofisiologia do TEPT.

O conceito de alostase nos faz hipotetizar que os mediadores endócrinos e imunológicos quando disfuncionais contribuem para o desenvolvimento de TEPT ou de outras psicopatologias. Nesse modelo, os glicocorticóides e as citocinas são os clássicos exemplos de mediadores alostáticos, sendo fortes candidatos em estudos que busquem elucidar os processos neurobiológicos subjacentes ao desenvolvimento de TEPT.

2.3.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático - TEPT

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é caracterizado, segundo o DSM-IV, por uma sintomatologia específica após o indivíduo vivenciar ou testemunhar um evento traumático, que envolva morte ou graves feridos, ou no qual a sua integridade física ou a de outros esteja ameaçada. A sintomatologia inicia com uma resposta emocional de medo intenso, impotência ou horror e se mantém por mais de 30 dias com sintomas de re-experienciação

intrusiva, evitação e embotamento e excitabilidade aumentada, além de causar sofrimento ou prejuízo significativo. (APA, 1994)

As causas mais conhecidas de TEPT são a exposição ao combate militar, a agressão sexual, os acidentes naturais e os acidentes causados pelo homem. (YEHUDA, 2002) O TEPT também ocorre em pacientes que são confrontados com um potencial risco de vida por doença ou outras causas. (GANDER; VON KANEL, 2006) Muito estudado ultimamente é o TEPT causado por violência urbana, que engloba acidentes de trânsito, assaltos e violência doméstica. Na década de noventa, uma estimativa nos Estados Unidos sobre a prevalência de TEPT indicou que 50-60% da população iria experimentar um evento traumático ao longo da vida, e que dessas vítimas de trauma, 8% desenvolveriam TEPT. (KESSLER et al., 1995) Essa estimativa se confirma atualmente com o estudo epidemiológico sobre TEPT na Irlanda do Norte, no qual 60,6% da população tiveram algum evento traumático ao longo da vida. A prevalência de TEPT ao longo da vida foi de 8,8% e nos últimos 12 meses foi de 5,1%. Além disso, este último estudo mostrou que na população que sofreu trauma a prevalência de transtornos psiquiátricos, além de TEPT, foi maior comparada aos que não experimentaram o evento traumático. (BUNTING et al., 2013)

Embora as mulheres tenham uma maior prevalência de TEPT ao longo da vida, não é claro se esta descoberta reflita uma maior vulnerabilidade para a doença ou que eventos aparentemente semelhantes são vivenciadas de maneira diferente por homens e mulheres. As mulheres são mais susceptíveis que os homens, tanto em ter maior chance de ser molestada quanto em desenvolver TEPT após abuso sexual. Além disso, o TEPT também se desenvolve mais frequentemente em mulheres do que homens após uma agressão física, como, por exemplo, um assalto, apesar do fato de que esses eventos são menos comuns em mulheres. Em contraste, após estupro a prevalência de TEPT em mulheres ocorre em torno de 46% enquanto em homens se dá em 65% dos casos. Estas estatísticas argumentam contra uma maior vulnerabilidade à doença em mulheres. Sugerem que determinadas

experiências podem desenvolver diferentes graus de ameaça emocional, real e de lesões físicas.

As taxas de TEPT em resposta a eventos tais como acidentes, catástrofes naturais, ou a morte de um ente querido são estatisticamente semelhantes entre os homens e mulheres. (YEHUDA, 2002)

O TEPT tem sido associado com grande morbidade e prejuízo funcional, mesmo em suas formas subclínicas. Em mais de um terço dos casos, constitui uma patologia crônica, mantendo sintomas por vários anos após a ocorrência do trauma, mesmo em indivíduos que receberam tratamento.

Acredita-se que os sintomas de TEPT refletem as alterações já existentes no sistema neurobiológico induzidas por estresse ou são uma adaptação inadequada do sistema neurobiológico frente à exposição ao estresse. Além disso, esforços têm sido feitos para entender se as alterações neurobiológicas refletem fatores de vulnerabilidade pré-existentes ou se são uma consequência da exposição ao trauma e correlatos do TEPT.

Neste trabalho, o TEPT foi diagnosticado usando a entrevista clínica e estruturada do DSM-IV. Para avaliar os sintomas e gravidade de TEPT se utilizou a Escala Davidson de Trauma e a Escala de Impressão Clínica Global (CGI). Os dados sobre o evento traumático foram aferidos com o protocolo do Ambulatório do Núcleo de Estudos e Tratamento do Trauma Psíquico (Net-Trauma, HCPA).

2.3.1.1 Resposta Fisiológica ao Estresse

Hans Selye (1907-1982), endocrinologista canadense, foi o primeiro a formular o conceito de estresse. Ele observou que organismos diferentes apresentam um mesmo padrão de resposta fisiológica para uma série de experiências sensoriais ou psicológicas que têm efeitos nocivos em órgãos, tecidos ou processos metabólicos. Situações de trauma como uma ameaça a vida ou ao bem-estar do indivíduo ativam uma resposta neurobiológica ao estresse. (BAUER, 2002)

Do ponto de vista neurobiológico, a resposta normal ao estresse envolve o reconhecimento da situação de perigo e o julgamento de sua intensidade. Este processo tem o envolvimento direto da amígdala, do lócus cerúleos, da ponte reticular caudal e do hipotálamo que ativará o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (BALLENGER et al., 2004)

A resposta ao estresse se desenvolve em três estágios. No primeiro estágio (alarme), o corpo reconhece o estressor e ativa o sistema neuroendócrino. As glândulas adrenais, ou supra-renais, passam então a produzir e liberar os hormônios do estresse (adrenalina, noradrenalina e cortisol), que aceleram o batimento cardíaco, dilatam as pupilas, aumentam a sudorese e os níveis de açúcar no sangue, reduzem a digestão (e ainda o crescimento e o interesse pelo sexo), contraem o baço (que expulsa mais hemácias, ou glóbulos vermelhos, para a circulação sangüínea, o que amplia o fornecimento de oxigênio aos tecidos) e causa imunossupressão (ou seja, redução das defesas do organismo). A função dessa resposta fisiológica é preparar o organismo para a ação, que pode ser de luta ou fuga ao estresse.

No segundo estágio (adaptação), o organismo repara os danos causados pela reação de alarme, reduzindo os níveis hormonais. No entanto, se o estresse continua, o terceiro estágio (exaustão) começa e pode provocar o surgimento de uma doença associada à condição estressante. Exposição ao estresse repetida e frequente pode alterar o desenvolvimento do cérebro, levando a desregulação de circuitos neurais. (BAUER, 2002)

Mais detalhadamente, em uma situação de estresse o hipotálamo libera CRH que atua sobre a hipófise anterior, promovendo a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH estimula a liberação de glicocorticóides pela adrenal. O cortisol é o glicocorticóide humano mais importante. Ele é essencial para a vida e regula ou sustenta uma grande variedade de funções cardiovasculares, metabólicas, imunológicas e homeostáticas, incluindo a resposta fisiológica ao estresse. Sua liberação contribui para aumentar a excitação e a vigilância, inibir o crescimento e a reprodução e causar imunossupressão, através de sua ligação com receptores de leucócitos.

O cortisol também é regulado pelo sistema imune. Ocorre uma relação bidirecional entre as citocinas e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). A citocina modula o CRH que estimula o cortisol e o ACTH causando hiperatividade no eixo HPA e o estímulo para a inflamação. A modulação é complexa ocorrendo por feedback negativo e interações endócrinas e humorais.

O cortisol também tem um importante efeito regulatório no hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala e nesta contribui para a formação, processamento e recuperação da memória do medo.

O controle final da secreção de cortisol ocorre através de sua retroalimentação negativa fazendo a supressão sobre o CRH e sobre o ACTH. Na resposta normal ao estresse estes níveis voltarão ao basal algumas horas após o término do estressor. (HAGLUND et al., 2007) (HEIM; NEMEROFF, 2009)

O hormônio dehidroepiandrosterona (DHEA) é secretado com o cortisol em resposta ao ACTH. É um hormônio antiglicocorticóide e antiglutamatérgico. Previne a neurotoxicidade hipocampal induzida por corticosteróides, este efeito protetor facilita o aprendizado e a memória. O DHEA também parece melhorar a cognição e o desempenho frente ao estresse. (HAGLUND et al., 2007)

2.3.1.2 Alterações da resposta neurobiológica ao estresse no TEPT

A neurobiologia do TEPT é descrita muito semelhante à neurobiologia da resposta normal ao estresse, porém no TEPT ela encontra-se com alterações disfuncionais.

O sistema neurobiológico que tem sido implicado na patofisiologia do TEPT inclui o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, neurotransmissores como o fator liberador de corticotrofina (CRF), a norepinefrina, a dopamina, a serotonina, o sistema de receptor GABA e Glutamato e os neuropeptídeos y e

opióides endógenos que juntos fazem uma rede de transmissão e regulam a resposta ao estresse e ao medo. (HEIM; NEMEROFF, 2009)

Estudos de neuro-imagem também incluem regiões anatômicas como o envolvimento do córtex pré-frontal, do hipocampo, da amígdala e dos núcleos do tronco cerebral. (HEIM; NEMEROFF, 2009) (CARRION; WONG, 2012) Em pacientes com TEPT há uma diminuição da integridade do giro do cíngulo posterior em relação aos controles traumatizados. Estes resultados indicam que a redução da integridade da microarquitetura do cíngulo, uma fibra de matéria branca que liga os córtices entorrinal e cingulado, parece estar associada à sintomatologia de TEPT. (FANI et al., 2012)

A norepinefrina (NE) é o principal mediador do sistema nervoso central (SNC) na resposta autonômica ao estresse. Deriva de neurônios do locus cerúleo e se projeta para várias regiões cerebrais envolvidas na resposta ao estresse. Junto com o CRF, a NE aumenta o medo condicionado e retém as memórias emocionais, aumenta a excitação e a vigilância e integra a resposta endócrina e autonômica ao estresse. A dopamina age pela via mesolímbica no SNC no processamento de recompensas e no medo condicionado.

A serotonina tem sido implicada na patofisiologia do TEPT por estar descrita nos transtornos de humor e ansiedade, na modulação do afeto e na resposta ao estresse, além da eficácia dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) no TEPT. Os neurônios 5-HT da rafe dorsal se projetam para a amígdala e hipocampo e têm efeito ansiogênico via receptores 5-HT₂ e ansiolíticos via receptores 5-HT_{1A}.

O sistema GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e tem efeitos ansiolíticos no comportamento e na fisiologia da resposta ao estresse, em parte por inibir o circuito fator liberador de corticotrofina-norepinefrina (CRF-NE). O sistema glutamato é um neurotransmissor excitatório do SNC e a exposição ao estresse aumenta a liberação de glutamato no cérebro. O sistema de receptor glutamato/NMDA tem sido implicado na plasticidade sináptica, aprendizado e memória incluindo o fenômeno de potencialização de

longo prazo. A excitação aumentada no circuito neural leva a uma melhoria duradoura na comunicação entre os neurônios.

O neuropeptídeo γ é um neuropeptídeo com propriedades ansiolíticas, parece inibir o circuito CRF/NE envolvido no estresse e na resposta ao medo e reduz a liberação de NE do sistema nervoso simpático.

Os opióides endógenos, como a endorfina, parecem estar relacionados ao TEPT. Pacientes com TEPT mostram aumento dos níveis de beta-endorfinas no líquido, sugerindo aumento da ativação do sistema opióide endógeno nesta patologia. (HEIM; NEMEROFF, 2009)

Estudos sobre as alterações hormonais do eixo HPA no TEPT mostram que o aumento de CRH no líquido tem sido associado ao TEPT e depressão. O CRH desencadeia na amígdala o sistema de medo aprendido e no córtex reduz a expectativa no sistema de recompensa. Os efeitos do CRH, descritos em modelos animais, envolvidos no TEPT são: a resposta ao medo condicionado, o aumento da reatividade e sobressalto, a sensibilização ao estressor e a hiperexcitabilidade. (HEIM; NEMEROFF, 2009)

Mulheres abusadas durante a infância demonstraram um aumento seis vezes maior de ACTH em resposta ao estresse quando comparadas com controles não abusadas. (HEIM et al., 2001)

A capacidade de maior de liberação de DHEA pela adrenal pode estar associada com uma maior recuperação de TEPT, foi o que sugeriu um estudo com mulheres que apresentavam maior liberação de DHEA após injeções de ACTH e apresentavam sintomas de TEPT de menor gravidade (RASMUSSEN et al., 2004) O aumento de DHEA sérico também foi associado com melhor enfrentamento e melhora dos sintomas de TEPT em veteranos de guerra. (YEHUDA et al., 2006)

Sugere-se que a ocitocina possa ajudar a reduzir a resposta ao estresse. Indivíduos que receberam ocitocina inalada mostraram, em estudo de imagem, redução na ativação da amígdala e na conexão entre a amígdala e o tronco cerebral durante a resposta ao estresse. (KIRSCH et al., 2005)

Algumas alterações genéticas envolvidas na resposta ao estresse do TEPT estão sendo estudadas. Indivíduos de baixa renda que haviam sido abusados fisicamente ou sexualmente quando crianças apresentaram variantes do gene FKBP5 que os predisponha ao desenvolvimento de sintomas de TEPT na vida adulta. (BINDER et al., 2008)

2.3.1.3 Alterações do Cortisol na resposta neurobiológica ao estresse no TEPT

Diversos padrões de secreção de cortisol têm sido relatados no TEPT. Os níveis de cortisol periféricos têm sido referidos como sendo baixos ou normais na maioria dos estudos com TEPT crônico no adulto, porém em estudos de TEPT em crianças os níveis de cortisol mostram-se elevados. (PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012)

Indivíduos com TEPT têm níveis de cortisol mais baixos que controles normais e uma resposta exacerbada no teste de supressão com dexametasona, o que indica que o seu eixo HPA e os receptores de glicocorticóides são hipersensíveis. Os indivíduos com níveis mais baixos de cortisol sérico no período imediato ao trauma tiveram um maior risco de desenvolver TEPT. (YEHUDA, 2004) (GRIFFIN; RESICK; YEHUDA, 2005) (YEHUDA et al., 2006)

Pacientes com TEPT têm menor média de níveis de cortisol basal. Isso sugere que as alterações no TEPT possam se desenvolver devido a um distúrbio do cortisol. Esta hipótese é suportada por uma série de estudos que mostram que a administração de corticosteróides inibe a formação de memórias traumáticas. (SCHELLING et al., 2006)

Além disso, em modelos animais, casos com cortisol reduzido após estresse apresentaram níveis de fator liberador de corticotrofina (CRF) aumentado. Também se sugeriu que o cortisol teria um papel importante na interrupção da resposta ao estresse, e que no TEPT haveria uma falha na recuperação da homeostase, uma incapacidade de retornar ao estado basal, e

iria contra a hipótese de ser uma resposta neurobiológica inicial já alterada. Desta forma, a intensidade da resposta imediata ao estressor e, conseqüentemente, a severidade real ou percebida do trauma não seria suficiente para o desenvolvimento de um quadro de TEPT. (WANG; HAN; SHI, 2009)

Alguns estudos não encontraram diferenças nos níveis de cortisol entre pacientes com TEPT e controles saudáveis. (WHEELER et al., 2006) (GOLIER et al., 2007) (GOTOVAC et al., 2010) Alguns ainda encontraram maior média do nível de cortisol basal em pacientes com TEPT e a elevação do cortisol no momento do trauma agudo previu o desenvolvimento posterior TEPT. (BAKER et al., 2005) (INSLICHT et al., 2006) (MASOUDZADEH et al., 2012)

Estudo com crianças e adolescentes mostrou que no pós-trauma imediato cortisol salivar noturno aumentou e a concentração sérica de interleucina-6 (IL-6) durante a manhã também se manteve elevada. Estudos de seguimento dessas alterações mostraram uma elevação inicial de cortisol no trauma agudo, seguido de uma normalização progressiva e após uma redução dos níveis de cortisol em crianças após trauma agudo em conjunto com uma elevação gradual de catecolaminas. Assim, as concentrações de cortisol encontradas em adultos com TEPT poderiam refletir trauma prévio ou poderiam representar um fator de vulnerabilidade biológica para posterior desenvolvimento do TEPT. (PERVANIDOU et al., 2007) (PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012)

Um estudo com veteranos de guerra com TEPT e controles saudáveis mostrou que as diferenças endócrino-imunológicas não persistiam com o tempo. Os níveis de cortisol, prolactina, IL-6, fator de necrose tumoral e contagem de linfócitos foram diferentes na primeira dosagem e na segunda. Em média 5 anos depois, apenas os níveis de prolactina e a contagem de linfócitos permaneceram significativamente elevados em pacientes com TEPT. O cortisol diminuiu em ambos os grupos. Não foram encontradas diferenças na produção de IL-6. O estudo concluiu que as diferenças endócrino-imunológicas dependem da duração da carga alostática gerada pela desordem do trauma e

do seu impacto sobre o sistema endócrino e imunológico envolvidos na resposta ao stress. (VIDOVIC et al., 2011)

Apesar de ser claro que o cortisol está implicado na codificação das memórias traumáticas e no posterior desenvolvimento de TEPT, a natureza exata deste efeito ainda está sob investigação. Sem dúvida, contudo, a desregulação da secreção de cortisol tem efeitos adversos sobre a capacidade de resiliência ao stress.

2.3.1.4 Alterações das Interleucinas na resposta neurobiológica ao estresse no TEPT

Além das alterações neuroendócrinas, estudos têm mostrado alterações imunes, principalmente de interleucinas, nos pacientes com TEPT. As Interleucinas são proteínas que fazem parte do sistema imunológico. São produzidas pelas células T, macrófagos e células teciduais. Possuem várias funções, mas a maioria delas está envolvida na ativação dos linfócitos e na resposta imune.

A resposta imune é regulada pelo sistema imune inato e adquirido. O linfócito T helper é um importante componente da imunidade adquirida. Os linfócitos T têm duas subclasses: Th1 e Th2. As células Th1 são envolvidas no processo pró-inflamatório e as células Th2 modulam as ações anti-inflamatórias. A IL-10 exerce efeito anti-inflamatório por suprimir células Th1 e estimular células Th2. A IL-6 aumenta a produção de proteína C reativa e aumenta a resposta inflamatória. (WRONA, 2006)

A possível desregulação do sistema imune nos pacientes com TEPT pode ser explicada pela interação de dois sistemas que agem na resposta ao estresse: o eixo HPA e o sistema nervoso simpático (SNS). Quando o organismo está estressado ambos são ativados. Eles conduzem para um nível elevado de hormônios de estresse, especialmente catecolaminas e glicocorticóides, os quais agem juntos e mantêm um estado de equilíbrio interno. As catecolaminas podem inibir a produção de citocinas pró-

inflamatórias que por sua vez estimularia, se não tivesse inibida, a liberação de citocinas anti-inflamatórias. Os glicocorticóides podem suprimir a indução de linfócitos Th1 e aumentar a secreção de linfócitos Th2. (SONG et al., 2007)

Há muitas evidências que as citocinas podem contribuir para sintomas psicológicos do TEPT por agir no sistema de neurotransmissão monoaminérgico.

Inflamação crônica tem provocado efeitos adversos em vários sistemas do organismo e pode contribuir para dor crônica, artrite, diabetes e doença cardiovascular. Essas alterações também têm sido associadas com Transtorno de estresse pós-traumático. (GILL; VYTHILINGAM; PAGE, 2008)

Indicadores da ativação imune têm sido observados em estudos de participantes com TEPT. A maioria dos estudos em adultos com TEPT têm reportado aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma incluindo o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), IL-1, IL-6, IL-8. (MAES et al., 1999) (SONG et al., 2007) (TUCKER et al., 2010) (GUO et al., 2012)

Alguns estudos têm investigado a relação entre o eixo HPA e o sistema imune em participantes com TEPT. Em um estudo de homens e mulheres refugiados com TEPT foram reportados baixos níveis de cortisol e alta produção de IL-6, indicando uma regulação imune insuficiente. (ROHLEDER et al., 2004)

Outros estudos têm encontrado aumento dos níveis séricos de Interleucina-6 e diferentes resultados com o cortisol sérico. Resultados comprovam a hiperatividade da cascata clássica do complemento associado com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e a hipo-ativação da cascata alternativa do complemento em pacientes com TEPT em comparação com indivíduos saudáveis. (OGANESYAN et al., 2009)

Os níveis séricos de IL-6 e IL-8 mostraram-se elevados, e os níveis de IL-4 e IL-10 mostraram-se baixos em pacientes lesionados após trauma por acidente comparado com controles. Essas alterações de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias devem ser melhores avaliadas como possíveis

fatores de risco ou como possíveis biomarcadores de TEPT após um trauma. (COHEN et al., 2011)

O déficit de IL-10 em pacientes com TEPT também foi encontrado em veteranos de guerra traumatizados com e sem TEPT comparados com controles saudáveis. O aumento da IL-10 foi menor após estimulação com dexametasona nesses casos, e o cortisol plasmático não foi significativamente diferente entre os grupos. Este estudo destacou a importância do efeito do trauma nessas alterações, independente dos sintomas de TEPT. (DE KLOET et al., 2007)

Ainda semelhante aos achados desta pesquisa não houve diferença nos níveis plasmáticos circulantes de IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α em um grupo de pacientes com TEPT grave comparados com controles saudáveis. Apenas a produção de IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral TNF- α por células mononucleares do sangue periférico foi maior no grupo de pacientes com TEPT. Este estudo conclui que as células mononucleares do sangue periférico de pacientes com TEPT já estão pré-ativadas in vivo, tendo uma produção espontânea aumentada de citocinas pró-inflamatórias, fornecendo mais evidências da participação da inflamação no TEPT. (VON KANEL et al., 2007) (GOLA et al., 2013)

3. OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Comparar os principais fatores ambientais e neurobiológicos associados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático e à Resiliência.

Objetivos específicos:

- Comparar o instrumento de trauma na infância entre casos de TEPT e controles resilientes;
- Comparar o instrumento de vínculo parental entre casos de TEPT e controles resilientes;
- Comparar a Escala de Resiliência entre casos de TEPT e controles resilientes;
- Comparar o questionário de mecanismos de defesas entre casos de TEPT e controles resilientes;
- Comparar os níveis séricos de cortisol, Interleucina 6 e Interleucina 10 entre casos de TEPT e controles resilientes;
- Correlacionar os principais instrumentos e variáveis confundidoras com os níveis séricos de cortisol, Interleucina 6 e Interleucina 10.

4. ARTIGO

4.1 – Artigo submetido para publicação – *Journal of Psychiatric Research*

REDUCED LEVELS OF IL-10 IN PATIENTS WITH PTSD COMPARED TO RESILIENT SUBJECTS

Teche, SP^{abc}; Aguiar, BW^{ac}; Guimarães, LSP^c; Cordini, KL^{ab}; Goi, JD^{ab};
Hauck, S^{ab}; Ceitlin, LHF^{abc}

a.Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),

b.Undergraduate Program in Medical Sciences: Psychiatry.

c.Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Corresponding Author:

Stefania Pigatto Teche, MD

Felizardo street, 491, apt.407

Jardim Botânico, Porto Alegre, RS/Brazil

CEP: 90690-200

stepigatto@gmail.com;

Tel. 55.51.97591516 or 55.51.3279.4927

ABSTRACT

After a traumatic event, characteristics of resilience protect individuals from developing posttraumatic stress disorder (PTSD) or other mental conditions. PTSD is a mental and behavioral disorder characterized by high morbidity and significant social impairment. Resilience is the process of negotiating, handling and adapting to a highly stressful situation or trauma. Environmental and neurobiological factors are believed to be involved in the capacity for resilience and the development of PTSD.

Method: Cross-sectional study of cases and controls matched for age and sex, consisting of 33 patients with PTSD and 33 healthy controls who experienced trauma. Instruments used were the Resilience Scale, Defense Style Questionnaire (DSQ), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and the Parental Bonding Instrument (PBI). The biological variables studied were serum cortisol, Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels.

Result: There was a significant intergroup difference in factor I of the resilience scale ($p=0.019$), with higher results in resilient subjects for mature defense mechanisms ($p<0.001$) and among patients with PTSD for emotional ($p=0.001$) and physical abuse ($p=0.003$) during childhood, as well as lower IL-10 levels for PTSD ($p=0.029$). No significant difference was recorded in serum cortisol and IL-6 levels. It was concluded that resilience and childhood trauma influence the outcome of PTSD and that lower IL-10 levels in patients with PTSD indicate immune system alterations in this pathology.

1. INTRODUCTION

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a significant mental and behavioral disturbance. It is characterized by high morbidity with substantial social impairment and, in chronic cases, responds poorly to treatment (GUO et al., 2012). The most common causes of PTSD are exposure to military combat, sexual assault, natural disasters and accidents caused by man (YEHUDA, 2002). PTSD can also occur in patients who find themselves in a life-threatening situation, either through illness or other causes (GANDER & VON KANEL, 2006). PTSD resulting from urban violence has been much studied in recent years and includes road accidents, assault and domestic violence. In the 1990's, a survey conducted in the United States on the prevalence of PTSD indicated that 50-60% of the population would experience a traumatic event at some point in their life and, of these, 8% would develop PTSD (KESSLER et al., 1995). This estimate proved to be accurate in a recent epidemiologic study on PTSD in Northern Ireland, where 60.6% of the population had suffered some form of trauma. The prevalence of PTSD throughout life was 8.8% and 5.1% in the preceding 12 months. (BUNTING et al., 2013).

Following trauma, characteristics of resilience protect individuals from developing PTSD or other mental conditions. Resilience is the process of negotiating, handling and adapting to a highly stressful or traumatic event (WINDLE; BENNETT; NOYES, 2011). Resilience to stress is multifactorial and includes the individual psychological and neurobiological profile, as well as environmental characteristics such as personal history of prior trauma and peritraumatic circumstances such as social support (CHARNEY, 2004). Psychosocial factors correlated with resilience have been investigated in several studies. These include positive emotions and optimism; actively facing fear; cognitive flexibility; a moral guide of values and spirituality; skills and social support (HAGLUND et al., 2007). Environmental characteristics include early trauma associated to greater prevalence of mental health issues, such as anxiety, posttraumatic stress, depression, suicidal ideation and substance abuse (KILPATRICK et al., 2000; LEENARTS et al., 2012; RUCHKIN et al., 2007; WASSERMAN; MCREYNOLDS, 2011). Depending on the nature and

quality of a child's relationship with its caregivers, the parental bond may be either a protective factor or a direct source of exposure to stress, thereby predisposing the child to psychopathology and dysfunctions in the physiological response to stress. It is believed that early trauma may reprogram the physiological response to stress, causing hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and producing a proinflammatory state. Should the individual experience further trauma during their adult life, since their stress response has been pre-activated, they will experience a more intense reaction with greater consequences.

Among the neurobiological factors of resilience and PTSD are the hormones, neurotransmitters and neuropeptides involved in the stress response. Complex interactions between individual genetics and prior history of exposure to environmental stressors determine the adaptability of the neurochemical response to stress. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been extensively studied in the stress response. Though it is clear that dysregulation of cortisol secretion is involved in the stress response and subsequent development of PTSD, the exact nature of this effect is still under investigation. The idea that the immune system is also involved in the stress response and the emergence of PTSD is rapidly gaining ground. Serum levels of interleukins in PTSD are still controversial, though most studies report increased IL-6 in patients with PTSD (COHEN et al., 2011; GUO et al., 2012).

In this cross-sectional study comparing PTSD patients with healthy individuals subjected to traumatic events, the former exhibited lower IL-10 levels.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Participants and recruitment

This was a cross-sectional study of cases and controls matched for age and sex. To calculate the sample size, power of 80% was applied with a 5% significance level and standard deviation of 7 in each group, based on a difference of 5 pg/ml found in studies of depression, producing a minimum

sample of 64 patients; 32 in each group. The present study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), in Rio Grande do Sul state (RS), Brazil. All participants gave written informed consent in order to take part.

We selected 33 patients with PTSD who sought outpatient care at HCPA for psychiatric symptoms following trauma. Diagnostic criteria were confirmed in accordance with the DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition). Only PTSD patients who did not present with clinical conditions that might alter the immune system, such as immune disorders and the use of immunosuppressants, were included in the study.

The control group consisted of 33 individuals considered resilient for having experienced trauma without developing PTSD. These subjects were the companions of patients hospitalized at the HCPA for clinical and surgical reasons and had no prior history of psychiatric illness, as assessed by M.I.N.I. criteria (Mini International Neuropsychiatric Interview), and did not use psychotropic drugs. Trauma was carefully evaluated by experienced psychiatrists using criteria A of the DSM-IVTR. Volunteers excluded from the study were those who presented with Axis I psychiatric illnesses, including previous and current PTSD; current psychiatric disorders evaluated by SRQ (Self-Reporting Questionnaire) $>$ or $=$ 7 or general medical conditions associated with inflammatory response modifications, such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), rheumatic diseases or recent viral or bacterial infection, including flu and asthma; smoked $>$ 10 cigarettes/day; used corticosteroids, anti-inflammatory medication, aspirin or immunosuppressants; no pregnancy; eutrophic second weight.

2.2 Psychometric assessment:

PTSD was diagnosed and assessed using a structured clinical interview for DSM-IV, the Davidson Trauma Scale and the Clinical Global Impression scale (CGI). The data about the traumatic event were assessed qualitatively and quantitatively.

To evaluate environmental factors associated with trauma and resilience were applied four instruments. The Resilience Scale and the Defense Style Questionnaire (DSQ) were chosen to evaluate the characteristics of the behavior against stressors. The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and the Parental Bonding Instrument (PBI) were used to assess exposure to early life stress. Serum cortisol, IL-6 and IL-10 serum biological variables were chosen to evaluate changes between the groups.

2.3. Blood sampling and testing

The collection of 5 ml of blood was performed in tubes on the same day of clinical interview. All collections occurred in the morning between 9:00 to 12:00 h. Serum was obtained by centrifugation of 3.000xg in 5 minutes and stored at -80 ° C.

The concentration of serum cytokines was determined by flow cytometry using the BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Enhanced Sensitivity Flex Sets for Human IL-10 and IL-6 (BD Biosciences, San Diego, CA). Sample processing and data analysis were performed according to the manufacturer's instructions. Data were acquired using a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences, San Diego, CA) and results were generated using the BD CBA Analysis Software FCAP Array™ (BD Biosciences, San Diego, CA). Cortisol levels were measured in the laboratory and Biochemistry, Hospital de Clinicas de Porto Alegre through the ADVIA Centaur Cortisol. It is a competitive immunoassay that uses direct chemiluminescent technology (Simens healthcare Diagnostics Inc, New York, USA).

2.4 Statistical Analysis

The analysis was performed using SPSS version 20.0. The test of normality Shapiro-Wilk test was performed. Demographic and clinical characteristics were analyzed using the McNemar test for categorical variables and the Wilcoxon test when the variables had different distribution of normal.

Descriptive analysis is presented as mean and standard deviation or median and interquartile percentile. Spearman correlation was used to analyze the correlation between cortisol and interleukin beyond the Kruskal-Wallis test and chi-square. The Generalized Estimating Equations (GEE) was used to analyze the covariates in the database paired. The value of $p < 0.05$ was considered significant.

3. RESULTS

3.1. Subject characteristics

The clinical and demographic characteristics of participants are listed in Table 1. Age and schooling showed normal distribution and the paired t-test found no significant differences, confirming matching.

Of the patients with previous psychiatric history, three had suffered from major depression, two had experienced substance use disorders and one patient had been diagnosed with Bipolar disorder. Most subjects with PTSD ($n=24 / 72.7\%$) had already started using medication for PTSD during data collection.

3.2. Intergroup comparison

Table 2 shows the results of the Resilience Scale that were calculated based on orthogonal rotation, which produced 3 factors. Factor I: ability to solve situations and personal values that give meaning to life; Factor II: independence and determination; Factor III: self-confidence and adaptation (PESCE et al., 2005). When calculated at a cutoff of 110.6 for resilient subjects, no significant difference was recorded ($p=0.125$). Results for the Parental Bonding Instrument (PBI) were determined based on affection and control (PARKER, GORDON, 1979) as well as the factors care, protection and authoritarianism (KENDLER, 1996), according to the Brazilian version. Outcomes for the CTQ instrument were ascertained by analyzing the 5 factors (BERNSTEIN et al., 2003; GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006). The findings of the Defense Style Questionnaire (DSQ) were established based on 3 factors. (ANDREWS; SINGH; BOND, 1993; BLAYA et al., 2004).

Time elapsed from the day of trauma until questionnaire application was analyzed as a continuous variable in months and showed no significant difference between cases 24 [3.0-96.0] and control 48 [24.0-108.0], with $p=0.228$.

Participants described 11 types of trauma experienced during their adult lives: assault; assault with physical aggression; sexual abuse; rape; attempted rape; kidnapping; family member at risk of dying; traffic accident with injuries; sudden loss of a family member due to other causes; physical aggression; own risk of death by other causes. Given the variety of traumas, the different types were grouped into four categories. The McNemar test showed a significant difference between groups with $p=0.017$. Most of those suffering from PTSD had experienced trauma caused by third parties (78.8%). Among the controls, 42.4% had suffered violent traumas and 30.3% had been involved in traffic accidents caused by either themselves or a third party.

3.3. PTSD diagnosis and inflammation

The comparison between groups of Interleukins 6 and 10 was calculated using the Wilcoxon test. The table 3 and the figure 1 shows the results.

The mean (sd) level of Interleukin-6 was 2.02 (1.34) pg/ml in PTSD cases and 2.43 (2.70) pg/ml in healthy controls. The mean (sd) level of Interleukin-10 was 0.30 (0.31) pg/ml in PTSD cases and 0.97 (1.96) pg/ml in healthy controls.

The interleukins levels were compared using as covariates the type of trauma and symptoms depressives. In this analysis there was no significant difference between the Interleukin-6 in PTSD cases and controls ($p = 0.931$). The difference in the levels of interleukin-10 followed significant even after the analysis of covariates among PTSD cases and controls ($p = 0.001$).

3.4. Correlation with inflammatory measures

There was no correlation between childhood trauma, acute trauma or violent trauma and Interleukins or cortisol (Table 4). No correlation was observed between styles of defense mechanisms and interleukins and cortisol. No association was found between cases of PTSD with higher scores on the Davidson scale and serum levels of interleukins and cortisol.

4. DISCUSSION

The present study found higher values for Factor I on the Resilience Scale among controls. This corresponds to the capacity to solve situations and to personal values that give meaning to life. The result for Factor I on the Resilience Scale is consistent with the primary hypothesis that individuals who experience trauma and do not develop PTSD have behavioral characteristics that enable better adaptation in stressful situations. It also corroborates previous findings that identify actively facing problems and moral characteristics and values guiding the behavior of resilient individuals as psychosocial factors that predispose them to resilience (FEDER et al., 2009; HAGLUND et al., 2007).

The difference between resilience levels among patients with PTSD and healthy controls has been much studied. One of the first such measurements of resilience found an average resilience score of 80.4 for the general population and 47.8 for PTSD patients (CONNOR; DAVIDSON, 2003). High resilience levels, measured by the CD-RISC scale (Connor-Davidson Resilience Scale), are predictive of a greater likelihood of recovery in those with PTSD (DAVIDSON et al., 2005).

Other studies have also recorded varying resilience in individuals who have suffered trauma and either developed PTSD or not. Resilience influences the neurocognitive performance of people within communities that have been exposed to some form of trauma. It was associated with improved nonverbal memory, which is a measure of the ability to encode, store and visually recognize abstract and concrete pictorial stimuli (WINGO et al., 2010). The

finding that mature defense mechanisms are greater in resilient individuals and that immature defenses predominate in PTSD patients also confirms the initial hypothesis that defense mechanisms are behavioral characteristics related to the capacity for adaptation. A similar result was reported in an investigation of defense mechanisms among trauma victims. Three main defense mechanisms were identified as predictors of PTSD: rationalization, splitting and projection (PRICE, 2007).

An evaluation of factors related to early stress showed a tendency of less affection and care in the parental relationship of patients with PTSD. The fact that the present study found no significant intergroup difference is justified by the loss in obtaining parental relationship questionnaires, resulting in a comparison between 20 patients with PTSD and their matched controls. This tendency was similar to that observed in a previous study of rape victims. There was a strong association between the perception of more affectionate parents with less severe symptoms and reduced clinical impairment in the acute phase of posttraumatic stress disorder. Moreover, in this study, the diagnosis of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), known to be associated with the severity of symptoms, the presence of dissociative symptoms and worse prognosis, was more frequent in patients with less affectionate parents than among controls (HUACK et al., 2007). Research shows that parental affection and protection, without restricting the child's autonomy, are essential in developing the ability to deal with adverse situations in adult life, in addition to reducing the risk of psychopathology. Affection in parental relationships is also related to inflammatory markers in situations of stress. Individuals who had affectionate mothers exhibited low levels of C-reactive protein and IL-6 in stressful situations compared with those who had less affectionate mothers. Depending on the nature and quality of a child's relationship with its caregivers, the parental bond may be either a protective factor or a direct source of exposure to stress, thereby predisposing the child to psychopathology and dysfunctions in the physiological response to stress. Another hypothesis for the lack of significant difference between groups is that the parental relationship is not definitive in the development of resilience characteristics. The group of resilient controls

included cases of individuals that had poor quality parental relationships, but were nevertheless able to build good quality relationships with their own children and did not develop psychiatric symptoms following exposure to trauma in adult life.

Moreover, the assessment of early stress found a significant intergroup difference regarding childhood trauma. Patients with PTSD displayed higher rates of emotional and physical abuse during childhood. Individuals who experienced highly stressful events as children, such as physical or sexual abuse, may be more vulnerable to future stressors than those who were not exposed to such adversity (HAGLUND et al., 2007).

There is evidence that physical, emotional and sexual abuse as well as physical and emotional neglect are associated to greater prevalence of mental health problems. Exposure to adverse events during childhood may lead to attention deficit disorder, low IQ, behavioral problems, aggression, and substance abuse, in addition to increased risk of developing psychiatric illnesses in adolescents and adults, including depression, suicide, anxiety disorder, PTSD and somatization disorder (COLLISHAW et al., 2007). Childhood abuse and neglect are important predictors of PTSD and emotional suffering in adulthood. Individuals with a history of neglect, particularly emotional neglect, were more prone to developing symptoms of PTSD during their adult lives (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN, 2008). Chronic maltreatment in childhood is associated with complex posttraumatic stress, which includes interpersonal affective disorders, disruptions in self-regulation abilities, aggressive and violent behavior and personality disorders. Another negative consequence of chronic maltreatment is the heightened risk of revictimization (LEENARTS et al., 2012). Studies have found that children who experience childhood trauma exhibit poorer academic performance, reduced reading ability, lower verbal IQ, are more frequently absent from school and at risk of developing PTSD. Furthermore, trauma during childhood impacts adult life, increasing the risk of depression, drug use and suicide (CARRION; WONG, 2012).

Early trauma also causes neuroendocrine disorders in previously healthy individuals. Women who were abused as children showed increased activity of the HPA axis and greater autonomic activity in response to stress during adulthood (HEIM et al., 2000). Consequences observed as a result of childhood abuse include delayed independence skills, greater anxiety, increased CRH (corticotrophin-releasing hormone) and HRA, and hippocampal reduction (HAGLUND et al., 2007).

Given the findings of neuroendocrine and inflammatory in previous research, serum cortisol was measured to determine the functioning of the HPA axis and Interleukin 6 and 10 levels were analyzed to verify immune system function.

As per the primary hypothesis, IL-10 levels were lower in Patients with PTSD. This Interleukin is predominantly anti-inflammatory and protects the organism against exposure to stress. No significant intergroup difference was recorded in cortisol and IL-6 levels. An IL-10 deficit was also observed in traumatized war veterans with and without PTSD when compared to healthy controls. The increase in IL-10 was lower after stimulation with dexamethasone in these cases, and plasma cortisol did not vary significantly between groups. This study highlighted the importance of the effect of trauma on these alterations, regardless of PTSD symptoms (DE KLOET et al., 2007). Also in line with findings, there was no difference in circulating plasma levels of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α in a group of subjects with severe PTSD compared to healthy controls. Only the production of (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α by peripheral blood mononuclear cells was greater in PTSD patients. The present study concludes that the peripheral blood mononuclear cells of patients with PTSD are pre-activated in vivo, with increased spontaneous production of proinflammatory cytokines, providing further evidence of the participation of inflammation in PTSD (GOLA et al., 2013).

Other studies have reported increased serum levels of IL-6 and different outcomes for serum cortisol. Results demonstrate hyperactivity of the classical complement cascade associated with high levels of proinflammatory cytokines

and hypoactivation of the alternative complement cascade in PTSD patients when compared with healthy individuals (OGANESYAN et al., 2009).

Serum levels of IL-6 and IL-8 were found to be elevated and IL-4 and IL-10 were low in patients injured following accident-related trauma compared with healthy controls. These changes in high levels of proinflammatory cytokines require further investigation as possible risk factors or potential biomarkers of PTSD after trauma (COHEN et al., 2011). In individuals with PTSD, primary serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha were elevated and significant in comparison to healthy controls, matched for sex and age (GUO et al., 2012).

Immediate post-traumatic neuroendocrine and inflammatory alterations are involved in the subsequent development of PTSD in children and adolescents. Alterations recorded immediately after trauma were: increased late-night salivary cortisol and greater serum concentration of IL-6 in the morning. Follow-up studies of these changes in children after trauma showed an initial rise in cortisol for acute trauma, followed by progressive normalization and a subsequent decline in cortisol levels in conjunction with a gradual increase in catecholamines. Thus, cortisol concentrations found in adults with PTSD may reflect previous trauma or a biological vulnerability to subsequent development of PTSD (PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012; PERVANIDOU et al., 2007).

Most research on inflammatory markers in PTSD has reported raised IL-6 levels in PTSD patients compared to controls. We believe that this did not occur in the present study because there was no stimulation for serum cortisol and interleukins prior to their measurement. In addition, the heterogeneity of the groups in relation to time elapsed since exposure to trauma and the different types of trauma may have influenced serum measurements, based on the hypothesis that acute findings differ from serum outcomes over the course of the disease. Although no correlations were recorded between these variables and serum measurements, the period of exposure to trauma may be a factor. A study of subjects with PTSD and healthy controls demonstrated that endocrine

and immunological differences did not persist over time. Levels of cortisol, prolactin, IL-6, tumor necrosis factor and lymphocyte counts differed in the first measurement, and in the second, an average of 5 years later, only prolactin levels and lymphocyte counts remained significantly high in PTSD patients. The study concluded that endocrine and immunological differences depend on the duration of the allostatic load generated by the trauma disorder and its impact on the endocrine and immune systems involved in the stress response (VIDOVIC et al., 2011).

A limitation of the present study is that a healthy control group without trauma was not included in the method, which could have enabled differentiation between the effects of trauma on the individuals and symptoms of PTSD. Second, despite being a minority, subjects with psychiatric comorbidities and patients who had already begun treatment with PTSD medication were included in the study. Nevertheless, this forms part of the clinical reality of these patients. Epidemiological data indicate that patients with PTSD may have symptoms of psychiatric comorbidities. (BRUNELLO et al., 2001). Comorbidities found are in accordance with the literature: past depressive episode and previous substance use. Third, cells were not stimulated to perform a specific endocrine or immunological activity; only serum measurements of substances were taken. Fourth, the difference in type of trauma may have influenced the results. Most cases of those with PTSD had suffered violent trauma caused by third parties and it is known that trauma caused by third parties can be greater. This was confirmed in a data review of 284 accounts of disasters related to PTSD published between 1980 and 2008, which revealed that the prevalence of PTSD is generally lower after natural disasters in comparison to man-made disasters (NERIA; NANDI; GALEA, 2008). By contrast, subjective perception of trauma is also important. In other words, while for some a car accident may be a common occurrence, for others the same experience may be traumatic. A limitation in this respect was the failure to apply an Impact of Events scale which may have elucidated this difference. Another hypothesis is that this did not influence the results, since the criterion of having suffered a traumatic event was stringent and no correlation was found

between type of trauma and different interleukins and cortisol levels. There was also no association between interleukin and cortisol levels and severe PTSD cases, according to the Davidson scale, or acute trauma.

It was concluded that resilience and childhood trauma influence the outcome of PTSD and that lower IL-10 levels in patients with PTSD indicate immune system alterations in this pathology. With respect to future endeavors, the implementation of preventive measures in families is necessary in order to prevent trauma during childhood and stimulate resilience characteristics for dealing with stressful situations. Furthermore, research based on immunomodulation should be conducted to validate inflammatory markers and seek alternatives.

5. BIBLIOGRAPHIC REFERENCE

ANDREWS, G.; SINGH, M.; BOND, M. The Defense Style Questionnaire. **J Nerv Ment Dis**, v. 181, p. 246-56, Apr 1993.

BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma. **Child Abuse Negl**, v. 27, p. 169-90, Feb 2003.

BLAYA, C. et al. [Brazilian-Portuguese version of the Defense Style Questionnaire (DSQ-40) for defense mechanisms measure: a preliminary study]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. 4, p. 255-8, 2004.

BRUNELLO, N. et al. Posttraumatic stress disorder: diagnosis and epidemiology, comorbidity and social consequences, biology and treatment. **Neuropsychobiology**, v. 43, p. 150-62, 2001.

BUNTING, B. P. et al. Trauma associated with civil conflict and posttraumatic stress disorder: evidence from the northern ireland study of health and stress. **J Trauma Stress**, v. 26, p. 134-41, Feb 2013.

CARRION, V. G.; WONG, S. S. Can traumatic stress alter the brain? Understanding the implications of early. **J Adolesc Health**, v. 51, p. S23-8, Aug 2012.

CHARNEY, D. S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for. **Am J Psychiatry**, v. 161, p. 195-216, Feb 2004.

CHEN, E. et al. Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on pro-inflammatory signaling in adulthood. **Mol Psychiatry**, v. 16, p. 729-37, 2011.

COHEN, M. et al. Cytokine levels as potential biomarkers for predicting the development of posttraumatic stress symptoms in casualties of accidents. **Int J Psychiatry Med**, v. 42, p. 117-31, 2011.

COLLISHAW, S. et al. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence. **Child Abuse Negl**, v. 31, p. 211-29, Mar 2007.

CONNOR, K. M.; DAVIDSON, J. R. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). **Depress Anxiety**, v. 18, p. 76-82, 2003.

DAVIDSON, J. R. et al. Trauma, resilience and saliostasis: effects of treatment in post-traumatic stress disorder. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 20, p. 43-8, 2005.

DE KLOET, C. S. et al. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder. **Mol Psychiatry**, v. 12, p. 443-53, 2007.

FEDER, A.; NESTLER, E. J.; CHARNEY, D. S. Psychobiology and molecular genetics of resilience. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 6, p. 446-57, Jun 2009.

GANDER, M. L.; VON KANEL, R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, p. 165-72, 2006.

GOLA, H. et al. Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells. **BMC Psychiatry**, v. 13, p. 40, 2013.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M. Childhood maltreatment associated with PTSD and emotional distress in low-income. **Child Abuse Negl**, v. 32, p. 1089-94, Dec 2008.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 2, p. 249-55, Apr 2006.

GUO, M. et al. Study on serum cytokine levels in posttraumatic stress disorder patients. **Asian Pac J Trop Med**, v. 5, p. 323-5, 2012.

HAGLUND, M. E. et al. Psychobiological mechanisms of resilience: relevance to prevention and treatment. **Dev Psychopathol**, v. 19, p. 889-920, Summer 2007.

HAUCK, S. et al. Parental Bonding and Emotional Response to trauma: a study of rape victims. **Psychotherapy Research**, v. 17, n. 1, p. 83-90, 2007.

HEIM, C. et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. **JAMA**, v. 284, p. 592-7, 2000.

KENDLER, K. S. Parenting: a genetic-epidemiologic perspective. **Am J Psychiatry**, v. 153, p. 11-20, Jan 1996.

KESSLER, R. C. et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 52, p. 1048-60, Dec 1995.

KILPATRICK, D. G. et al. Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. **J Consult Clin Psychol**, v. 68, p. 19-30, Feb 2000.

LEENARTS, L. E. et al. Evidence-based treatments for children with trauma-related psychopathology as a result of childhood maltreatment: a systematic review. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, Dec 25 2012.

NERIA, Y.; NANDI, A.; GALEA, S. Post-traumatic stress disorder following disasters: a systematic review. **Psychol Med**, v. 38, p. 467-80, 2008.

NICKELL, A. D.; WAUDBY, C. J.; TRULL, T. J. Attachment, parental bonding and borderline personality disorder features in young adults. **J Personal Disord**, v. 16, n. 2, p. 148-59, 2002.

OGANESYAN, L. P. et al. Classic and alternative complement cascades in post-traumatic stress disorder. **Bull Exp Biol Med**, v. 148, n. 6, p. 859-61, Dec 2009.

PARKER, G. Parental characteristics in relation to depressive disorders. **Brit. J. Psychiat.**, v. 134, p. 138-47, 1979.

PARKER, G. Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression. A risk factor delineated. **Arch Gen Psychiatry**, v. 40, n. 9, p. 956-60, Sep 1983.

PERVANIDOU, P.; CHROUSOS, G. P. Posttraumatic stress disorder in children and adolescents: neuroendocrine perspectives. **Sci Signal**, v. 5, p. pt6, 2012.

PERVANIDOU, P. et al. Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 8-10, p. 991-9, Sep-Nov 2007.

PESCE, R. P. et al. [Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the resilience scale]. **Cad Saude Publica**, v. 21, p. 436-48, 2005.

PRICE, J. P. Cognitive schemas, defence mechanisms and post-traumatic stress symptomatology. **Psychol Psychother**, v. 80, p. 343-53, Sep 2007.

RUCHKIN, V. et al. Violence exposure and psychopathology in urban youth: the mediating role of posttraumatic stress. **J Abnorm Child Psychol**, v. 35, p. 578-93, Aug 2007.

TERRA, L. et al. Confirmatory factor analysis of the Parental Bonding Instrument in a Brazilian female population. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 43, p. 348-54, 2009.

VIDOVIC, A. et al. Repeated assessments of endocrine- and immune-related changes in posttraumatic stress disorder. **Neuroimmunomodulation**, v. 18, p. 199-211, 2011.

VOGEL, P. A.; STILES, T. C.; NORDAHL, H. M. Recollections of parent-child relationships in OCD out-patients compared to depressed out-patients and healthy controls. **Acta Psychiatr Scand**, v. 96, n. 6, p. 469-74, Dec 1997.

WASSERMAN, G. A.; MCREYNOLDS, L. S. Contributors to traumatic exposure and posttraumatic stress disorder in juvenile justice youths. **J Trauma Stress**, v. 24, p. 422-9, Aug 2011.

WINDLE, G.; BENNETT, K. M.; NOYES, J. A methodological review of resilience measurement scales. **Health Qual Life Outcomes**, v. 9, p. 8, 2011.

WINGO, A. P. et al. Psychological resilience and neurocognitive performance in a traumatized. **Depress Anxiety**, v. 27, p. 768-74, Aug 2010.

YEHUDA, R. Post-traumatic stress disorder. **N Engl J Med**, v. 346, p. 108-14, 2002.

Table 1. Clinical and demographic data of patients with PTSD and controls resilient

	Cases (n=33)	Controls (n=33)	p Value
Gender ²			
Male	5 (15.2%)	5 (15.2%)	>0.999
Female	28 (84.8%)	28 (84.8%)	
Age (years) ¹	43.12 (9.7)	43.21 (9.4)	0.662
Education (years) ¹	9.36 (2.7)	10.24 (3.9)	0.337
Ethnicity ²			
Caucasian	26 (78.8%)	31 (93.9%)	0.247
State Civil ²			
Single	6 (18.2%)	3 (9.1%)	0.371
Married	18 (54.5%)	25 (75.8%)	
Separate	7 (21.2%)	4 (12.1%)	
Widower	2 (6.1%)	1 (3.0%)	
Previous history of psychiatric illness ²			
Not	27(81.8%)	33(100%)	---
Yes	6(18.2%)	---	
Previous History of Trauma ²			
Not	17(51.5%)	17(51.5%)	>0.999
Yes	16(48.5%)	16(48.5%)	

Notes:

1 Variable represented by mean (sd). Comparison made by paired t test

2 Variable represented by absolute and relative frequency (%). Comparison made by the McNemar test

Table 2. Comparison of variables measured by instruments in cases of PTSD and controls resilient

	Cases (<i>n</i> =20 or 33)	Controls (<i>n</i> =20 or 33)	<i>p</i> Value
Resilience¹			
Factor I	5.2[4.3-5.9]	5.9[5.5-6.4]	0.019*
Factor II	5.8[4.4-6.7]	6.1[5.5-6.9]	0.176
Factor III	5.3[4.0-5.5]	5.9[4.9-6.5]	0.138
PBI¹			
Parker Care	36.0[22.0-51.0]	47.5[38.2-60.0]	0.07
Parker Protection	30.5[14.5-44.5]	26.5[17.5-43.5]	0.89
Kendler Care	21.0[12.2-28.7]	27.0[21.2-33.7]	0.06
Kendler Protectiveness	6.5[3.0-15.0]	10.5[5.0-14.0]	0.64
Kendler Authoritarianism	10.5[6.5-15.0]	10.5[5.2-16.0]	0.71
CTQ¹			
Emotional abuse	13[6.5-16.0]	7[5.0-9.0]	0.001*
Physical abuse	8[6.0-13.5]	6[5.0-7.5]	0.003*
Sex abuse	5[5.0-8.5]	5[5.0-5.0]	0.074
Emotional neglect	11[6.5-20.5]	17[9.5-23.0]	0.092
Physical neglect	10[7.0-13.0]	13[7.5-14.5]	0.271
DSQ²			
Mature	5.3(1.61)	8.1(1.73)	<0.001*
Neurotic	4.8(1.51)	5.1(1.75)	0.419
Immature	3.9(1.02)	3.2(1.28)	0.016*

Notes:

1 Variable represented by median [q1, q3]. Comparison made by Wilcoxon.

2 Variable represented by mean (sd). Comparison made by paired t test.

Table 3. Inflammatory markers and cortisol of patients with PTSD and controls resilient

	PTSD (<i>n</i> =33)	Controls (<i>n</i> =33)	<i>p</i> Value
IL-6 ¹ (pg/ml)	1.71 [1.00-2.62]	1.83 [1.08-2.63]	p=0.741
IL-10 ¹ (pg/ml)	0.23 [0.13-0.33]	0.34 [0.22-0.58]	p=0.029*
Cortisol ² (ug/dl)	13.2 (5.2)	13.0 (5.3)	p=0.905

Notes:

1 Variable represented by median [q1, q3]. Comparison made by Wilcoxon test.

2 Variable represented by mean (sd). Comparison made by paired t test.

Table 4. Comparison between serum levels of Interleukin 6, Interleukin 10 and cortisol with the types of traumas

Kind of trauma	Cortisol (ug/dl)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Violence	13.4[8.6-16.5]	1.53[1.03-2.62]	0.24[0.14-0.42]
Traffic accident	11.6[6.2-16.4]	2.02[1.54-2.17]	0.26[0.25-0.47]
Sudden loss of family	10.8[8.9-18.7]	2.33[0.80-7.19]	0.23[0.14-3.22]
Other causes	12.7[10.7-15.6]	1.87[0.96-3.19]	0.34[0.18-0.41]
Value p	0.646	0.777	0.805
Statistic X ² (df)	0.986 (3)	1.099 (3)	1.661 (3)

Notes:

Variable represented by median [q1, q3]. Comparison made by Kruskal Wallis Test

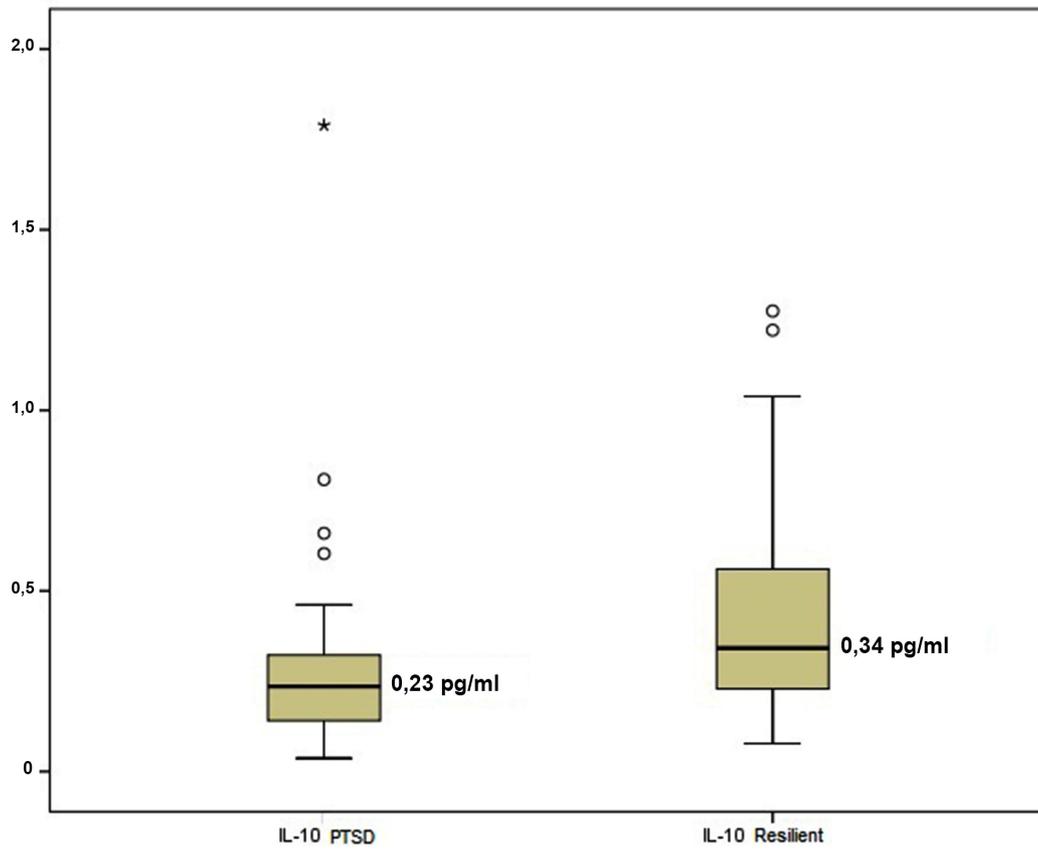


Figure 1: Comparison of medians of Interleukin-10 in pg/ml among cases of PTSD and controls resilient.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após este estudo se concluiu que a resiliência pode ser aferida com instrumentos de pesquisa e que a Escala de Resiliência apresenta resultados semelhantes com a avaliação clínica. O Fator I da Escala de Resiliência, que representa as características do indivíduo em resolver situações de estresse e os valores pessoais que dão significado à vida, elucida o comportamento que predispõe a uma melhor adaptação frente a situações de estresse. Esse comportamento adaptativo está reduzido em pessoas com TEPT.

Os mecanismos de defesa também se mostraram significativos com a resiliência parecendo ser, além de um comportamento psicodinâmico, a representação de comportamentos mais adaptativos frente a situações de estresse.

O trauma na infância novamente mostrou influenciar no desfecho de TEPT. Achado importante foi o de que não apenas o abuso físico tem influências no desfecho de psicopatologia, mas também o abuso emocional, pouco discutido em ações sociais, tem influência para o desenvolvimento de doenças mentais.

Parece que os últimos achados em pesquisa estão em uma direção correta tentando buscar alterações neurobiológicas nas doenças psiquiátricas. Foi demonstrado que o sistema imune, através da IL-10, participa das alterações decorrentes durante o TEPT. Pacientes com essa patologia apresentaram níveis reduzidos de IL-10, interleucina que poderia exercer efeito anti-inflamatório no organismo.

Como perspectivas faz-se necessário a implementação de intervenções preventivas nas famílias para evitar situações traumáticas na infância e estimular características de resiliência para o enfrentamento de situações de estresse. Além disso, pesquisas com base na imunomodulação devem ser realizadas para validar os marcadores inflamatórios e buscar novos tratamentos medicamentosos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINSWORTH, M. B., M; WATERS & WALL. Padrões de Apego.

http://pt.wikipedia.org/wiki/Mary_Ainsworth, Dezembro, 2012 1978.

ANDREWS, G.; POLLOCK, C.; STEWART, G. The determination of defense style by questionnaire. **Arch Gen Psychiatry**, v. 46, p. 455-60, May 1989.

ANDREWS, G.; SINGH, M.; BOND, M. The Defense Style Questionnaire. **J Nerv Ment Dis**, v. 181, p. 246-56, Apr 1993.

APA, A. P. A. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 th edition (DSM IV)**. 4th edition Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

AROIAN, K. J. et al. Psychometric evaluation of the Russian Language version of the Resilience Scale. **J Nurs Meas**, v. 5, p. 151-64, Winter 1997.

BAKER, D. G. et al. Higher levels of basal serial CSF cortisol in combat veterans with posttraumatic stress disorder. **Am J Psychiatry**, v. 162, p. 992-4, 2005.

BALLENGER, J. C. et al. Consensus Statement Update on Posttraumatic Stress Disorder From the International Consensus Group on Depression and Anxiety. **J Clin Psychiatry**, v. 65, n. Suppl 1, p. 55-62, 2004.

BAUER, M. Estresse: como ele abala as defesas do corpo? **Ciência Hoje**, v. 30, p. 20-25, 09.03.2013 2002.

BERNSTEIN, D. P. et al. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 36, p. 340-8, Mar 1997.

BERNSTEIN, D. P. et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse. **Am J Psychiatry**, v. 151, p. 1132-6, Aug 1994.

BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma. **Child Abuse Negl**, v. 27, p. 169-90, Feb 2003.

BINDER, E. et al. Association of FKBP5 Polymorphisms and Childhood Abuse With Risk of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Adults. **JAMA**, v. 299, p. 1291-1305, 2008/03/19 2008.

BIRMES, P. et al. [Defense mechanisms and the prediction of PTSD]. **Encephale**, v. 25, p. 443-9, Sep-Oct 1999.

BLAYA, C. **Tradução, adaptação e validação do Defensive Style Questionnaire (DSQ-40) para o Português Brasileiro**. 2005. (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

BLAYA, C. et al. Do defense mechanisms vary according to the psychiatric disorder? **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 3, p. 179-83, 2006.

BOND, M. Empirical studies of defense style: relationships with psychopathology and change. **Harv Rev Psychiatry**, v. 12, n. 5, p. 263-78, 2004.

BOND, M. et al. Empirical study of self-rated defense styles. **Arch Gen Psychiatry**, v. 40, p. 333-8, Mar 1983.

BOWLBY, J. The Making and Beaking of Affectional Bonds. **Brit. J. Psychiat.**, v. 30, p. 201-210, 1977.

_____. Developmental Psychiatry Comes of Age. **Am J Psychiatry**, v. 145, n. 1, p. 1-10, January 1988.

BREHERTON, I. Bowlby's legacy to developmental psychology. **Child Psychiatry Hum Dev**, v. 28, p. 33-43, Fall 1997.

BUNTING, B. P. et al. Trauma associated with civil conflict and posttraumatic stress disorder: evidence from the northern ireland study of health and stress. **J Trauma Stress**, v. 26, p. 134-41, Feb 2013.

CALDJI, C.; DIORIO, J.; MEANEY, M. J. Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress. **Biol Psychiatry**, v. 48, p. 1164-74, Dec 15 2001.

CARPENTER, L. L. et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. In: (Ed.). **Neuropsychopharmacology**. United States, v.35, 2010a. p.2617-23. ISBN 1740-634X (Electronic)0006-3223 (Linking).

_____. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p. 2617-23, 2010b.

CARPENTER, L. L. et al. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. **Biol Psychiatry**, v. 66, p. 69-75, 2009.

CARRION, V. G.; WONG, S. S. Can traumatic stress alter the brain? Understanding the implications of early. **J Adolesc Health**, v. 51, p. S23-8, Aug 2012.

CHARNEY, D. S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for. **Am J Psychiatry**, v. 161, p. 195-216, Feb 2004.

CHEN, E. et al. Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on pro-inflammatory signaling in adulthood. In: (Ed.). **Mol Psychiatry**. England, v.16, 2011. p.729-37. ISBN 1476-5578 (Electronic)1359-4184 (Linking).

CLAES, S. J. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to. **Ann Med**, v. 36, p. 50-61, 2004.

CLOITRE, M. et al. A developmental approach to complex PTSD: childhood and adult cumulative trauma as predictors of symptom complexity. **J Trauma Stress**, v. 22, p. 399-408, Oct 2009.

COHEN, M. et al. Cytokine levels as potential biomarkers for predicting the development of posttraumatic stress symptoms in casualties of accidents. **Int J Psychiatry Med**, v. 42, p. 117-31, 2011.

COLLISHAW, S. et al. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence. **Child Abuse Negl**, v. 31, p. 211-29, Mar 2007.

COX, B. J.; ENNS, M. W.; CLARA, I. P. The Parental Bonding Instrument: confirmatory evidence for a three-factor model. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 35, p. 353-7, Aug 2000.

CUBIS, J.; LEWIN, T.; DAWES, F. Australian adolescents' perceptions of their parents. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 23, p. 35-47, Mar 1989.

DE KLOET, C. S. et al. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder. **Mol Psychiatry**, v. 12, p. 443-53, 2007.

ENNS, M. W.; COX, B. J.; CLARA, I. Parental bonding and adult psychopathology: results from the US National. **Psychol Med**, v. 32, p. 997-1008, Aug 2002.

FANI, N. et al. White matter integrity in highly traumatized adults with and without post-traumatic stress disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p. 2740-6, 2012.

FAVARETTO, E.; TORRESANI, S. [Parental bonding as a predictive factor for the development of adult psychiatric disorders]. **Epidemiol Psichiatr Soc**, v. 6, n. 2, p. 124-38, May-Aug 1997.

FEDER, A.; NESTLER, E. J.; CHARNEY, D. S. Psychobiology and molecular genetics of resilience. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 6, p. 446-57, Jun 2009.

FINZI-DOTTAN, R.; KARU, T. From emotional abuse in childhood to psychopathology in adulthood: a path mediated by immature defense mechanisms and self-esteem. **J Nerv Ment Dis**, v. 194, n. 8, p. 616-21, 2006.

FREUD, A. **Ego and the mechanisms of defense**. London: Hogarth Press, 1937.

FREUD, S. **Edição Standard Brasileira das Obras Psicológicas Completas de Sigmund Freud**. 1. Brasil: 2006. 8016 ISBN 8531209897.

GANDER, M. L.; VON KANEL, R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, p. 165-72, 2006.

GARLAND, C. **Understanding Trauma- A Psychoanalytical Approach**. London: 2002.

GHAFOORI, B. et al. The role of adult attachment, parental bonding, and spiritual love in the. **J Trauma Dissociation**, v. 9, p. 85-106, 2008.

GILL, J.; VYTHILINGAM, M.; PAGE, G. G. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF-alpha, and IL-6 in women with PTSD. **J Trauma Stress**, v. 21, n. 6, p. 530-9, Dec 2008.

GOLA, H. et al. Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells. **BMC Psychiatry**, v. 13, p. 40, 2013.

GOLIER, J. A. et al. Twenty-four hour plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in Gulf War veterans: relationships to posttraumatic stress disorder and health symptoms. **Biol Psychiatry**, v. 62, p. 1175-8, 2007.

- GOTOVAC, K. et al. Natural killer cell cytotoxicity and lymphocyte perforin expression in veterans with posttraumatic stress disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 34, p. 597-604, 2010.
- GRASSI-OLIVEIRA, R.; ASHY, M.; STEIN, L. M. Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? **Rev Bras Psiquiatr**, v. 30, n. 1, p. 60-8, Mar 2008.
- GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M. Childhood maltreatment associated with PTSD and emotional distress in low-income. **Child Abuse Negl**, v. 32, p. 1089-94, Dec 2008.
- GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 2, p. 249-55, Apr 2006.
- GRIFFIN, M. G.; RESICK, P. A.; YEHUDA, R. Enhanced cortisol suppression following dexamethasone administration in domestic violence survivors. **Am J Psychiatry**, v. 162, p. 1192-9, 2005.
- GUO, M. et al. Study on serum cytokine levels in posttraumatic stress disorder patients. **Asian Pac J Trop Med**, v. 5, p. 323-5, 2012.
- HAGLUND, M. E. et al. Psychobiological mechanisms of resilience: relevance to prevention and treatment. **Dev Psychopathol**, v. 19, p. 889-920, Summer 2007.
- HAUCK, S. Adaptação transcultural para o português brasileiro do Parental Bonding Instrument (PBI). **Rev Psiquiatr RS**, v. 28(2), n. mai/ago, p. 61-68, 2006.
- HAUCK, S. et al. Parental Bonding and Emotional Response to trauma: a study of rape victims. **Psychotherapy Research**, v. 17, n. 1, p. 83-90, 2007.
- HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. **CNS Spectr**, v. 14, p. 13-24, Jan 2009.
- HEIM, C. et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. **Am J Psychiatry**, v. 158, p. 575-81, Apr 2001.
- HEIM, C. et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and. **Jama**, v. 284, p. 592-7, Aug 2 2000.

- INSLICHT, S. S. et al. Increased cortisol in women with intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, p. 825-38, 2006.
- KAPCZINSKI, F. et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 45, p. 156-61, 2011.
- KENDLER, K. S. Parenting: a genetic-epidemiologic perspective. **Am J Psychiatry**, v. 153, p. 11-20, Jan 1996.
- KESSLER, R. C. et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 52, p. 1048-60, Dec 1995.
- KILPATRICK, D. G. et al. Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. **J Consult Clin Psychol**, v. 68, p. 19-30, Feb 2000.
- KIPPER, L. et al. Brazilian patients with panic disorder: the use of defense mechanisms and their association with severity. **J Nerv Ment Dis**, v. 192, p. 58-64, Jan 2004.
- KIRSCH, P. et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. **J Neurosci**, v. 25, p. 11489-93, 2005.
- LEENARTS, L. E. et al. Evidence-based treatments for children with trauma-related psychopathology as a result of childhood maltreatment: a systematic review. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, Dec 25 2012.
- MAES, M. et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. **Biol Psychiatry**, v. 45, p. 833-9, 1999.
- MASOUDZADEH, A. et al. Evaluation of cortisol level and cell-mediated immunity response changes in individuals with post-traumatic stress disorder as a consequence of war. **Med Glas (Zenica)**, v. 9, p. 218-22, Aug 2012.
- MCEWEN, B. S. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. **Metabolism**, v. 52, p. 10-6, 2003.
- MEANEY, M. J.; SZYF, M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 7, p. 103-23, 2005.

- MELLO, M. F. et al. [Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 31 Suppl 2, p. S41-8, Oct 2010.
- NICKELL, A. D.; WAUDBY, C. J.; TRULL, T. J. Attachment, parental bonding and borderline personality disorder features in young adults. **J Personal Disord**, v. 16, n. 2, p. 148-59, 2002.
- OGANESYAN, L. P. et al. Classic and alternative complement cascades in post-traumatic stress disorder. **Bull Exp Biol Med**, v. 148, n. 6, p. 859-61, Dec 2009.
- PARKER, G. Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression. A risk factor delineated. **Arch Gen Psychiatry**, v. 40, n. 9, p. 956-60, Sep 1983.
- PARKER, G. et al. An exploration of links between early parenting experiences and personality disorder type and disordered personality functioning. **J Personal Disord**, v. 13, n. 4, p. 361-74, Winter 1999.
- PARKER, G.; TUPLING, H.; BROWN, L. B. A Parental Bonding Instrument. **British Journal of Medical Psychology**, v. 52, p. 1-10, 1979.
- PERVANIDOU, P.; CHROUSOS, G. P. Posttraumatic stress disorder in children and adolescents: neuroendocrine perspectives. **Sci Signal**, v. 5, p. pt6, 2012.
- PERVANIDOU, P. et al. Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 8-10, p. 991-9, Sep-Nov 2007.
- PINHEIRO, D. P. N. et al. Resilience in discussion. **Psicol. estud.**, v. 9, p. 67-75, 04/2004 2004.
- PRICE, J. P. Cognitive schemas, defence mechanisms and post-traumatic stress symptomatology. **Psychol Psychother**, v. 80, p. 343-53, Sep 2007.
- RASMUSSEN, A. M. et al. An increased capacity for adrenal DHEA release is associated with decreased avoidance and negative mood symptoms in women with PTSD. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, p. 1546-57, 2004.
- ROHLEDER, N. et al. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. **Biol Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 745-51, Apr 1 2004.

ROTHRAUFF, T. C.; COONEY, T. M.; AN, J. S. Remembered parenting styles and adjustment in middle and late adulthood. **J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci**, v. 64, p. 137-46, Jan 2009.

RUCHKIN, V. et al. Violence exposure and psychopathology in urban youth: the mediating role of posttraumatic stress. **J Abnorm Child Psychol**, v. 35, p. 578-93, Aug 2007.

SCHELLING, G. et al. Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1071, p. 46-53, 2006.

SILVER, R. C. et al. Nationwide longitudinal study of psychological responses to September 11. **JAMA**, v. 288, p. 1235-44, 2002.

SONG, Y. et al. Disturbance of serum interleukin-2 and interleukin-8 levels in posttraumatic and non-posttraumatic stress disorder earthquake survivors in northern China. **Neuroimmunomodulation**, v. 14, n. 5, p. 248-54, 2007.

SPINHOVEN, P.; KOOIMAN, C. G. Defense style in depressed and anxious psychiatric outpatients: an explorative study. **J Nerv Ment Dis**, v. 185, p. 87-94, Feb 1997.

SROUFE, L. A. Attachment classification from the perspective of infant-caregiver relationships. **Child Dev**, v. 56, p. 1-14, Feb 1985.

TERRA, L. et al. Confirmatory factor analysis of the Parental Bonding Instrument in a Brazilian female population. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 43, p. 348-54, 2009.

TUCKER, P. et al. Emotional and biological stress measures in Katrina survivors relocated to Oklahoma. **Am J Disaster Med**, v. 5, p. 113-25, Mar-Apr 2010.

VIDOVIC, A. et al. Repeated assessments of endocrine- and immune-related changes in posttraumatic stress disorder. **Neuroimmunomodulation**, v. 18, p. 199-211, 2011.

VOGEL, P. A.; STILES, T. C.; NORDAHL, H. M. Recollections of parent-child relationships in OCD out-patients compared to depressed out-patients and healthy controls. **Acta Psychiatr Scand**, v. 96, n. 6, p. 469-74, Dec 1997.

VON KANEL, R. et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. **J Psychiatr Res**, v. 41, p. 744-52, 2007.

WAGNILD, G. M.; YOUNG, H. M. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. **J Nurs Meas**, v. 1, p. 165-78, Winter 1993.

WANG, H. T.; HAN, F.; SHI, Y. X. Activity of the 5-HT_{1A} receptor is involved in the alteration of glucocorticoid receptor in hippocampus and corticotropin-releasing factor in hypothalamus in SPS rats. **Int J Mol Med**, v. 24, p. 227-31, Aug 2009.

WASSERMAN, G. A.; MCREYNOLDS, L. S. Contributors to traumatic exposure and posttraumatic stress disorder in juvenile justice youths. **J Trauma Stress**, v. 24, p. 422-9, Aug 2011.

WHEELER, G. H. et al. Cortisol production rate in posttraumatic stress disorder. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, p. 3486-9, 2006.

WILHELM, K. et al. The stability of the Parental Bonding Instrument over a 20-year period. **Psychol Med**, v. 35, n. 3, p. 387-93, Mar 2005.

WINDLE, G.; BENNETT, K. M.; NOYES, J. A methodological review of resilience measurement scales. **Health Qual Life Outcomes**, v. 9, p. 8, 2011.

WRONA, D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. In: (Ed.). **J Neuroimmunol**. Netherlands, v.172, 2006. p.38-58. ISBN 0165-5728 (Print)0165-5728 (Linking).

YEHUDA, R. Post-traumatic stress disorder. **N Engl J Med**, v. 346, p. 108-14, 2002.

_____. Risk and resilience in posttraumatic stress disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 65 Suppl 1, p. 29-36, 2004.

YEHUDA, R. et al. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 114, p. 187-93, Sep 2006.

ANEXOS



Stefania Pigatto Teche <stepigatto@gmail.com>

Submission Confirmation

Rebecca Wyse <rwyse@stanford.edu>
Para: stepigatto@gmail.com

23 de março de 2013 15:39

Dear Stefania,

Your submission entitled "REDUCED LEVELS OF IL-10 IN PATIENTS WITH PTSD COMPARED TO RESILIENT SUBJECTS" has been received by Journal of Psychiatric Research

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/jpsychiatres/>.

Your username is: steche

If you need to retrieve password details, please go to:
http://ees.elsevier.com/jpsychiatres/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Journal of Psychiatric Research

PROTOCOLO PARA INCLUSÃO NO ESTUDO

Você tem ou já teve alguma doença psiquiátrica	() Sim () Não
Você toma ou já tomou alguma medicação para sintomas psicológicos ou do humor	() Sim () Não
Você tem alguma doença inflamatória ou infecciosa, HIV, HCV, doenças reumatológicas, infecção recente, uso > 10 cigarros/ dia, uso corrente de corticóides e anti-inflamatórios, ácido acetilsalicílico e imunossuppressores.	() Sim () Não
Alguma vez na sua vida o Sr (a) vivenciou alguma experiência traumática em que sentia ameaçada sua vida ou sua integridade física, ou a vida ou integridade física de outra pessoa? Quando: _____ Tipo: _____ Exemplo:	(X) Sim () Não
Nessa ocasião você sentiu medo, desamparo ou terror?	() Sim () Não
Após esse trauma pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou freqüentemente teve a impressão de revivê-lo?	() Sim (X) Não
SRQ < ou = 7	() Sim () Não
MINI negativo	(X) Sim () Não

PROTOCOLO DE DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Nome: _____

Telefones: _____

Sexo: F() M() Nascimento: ____ / ____ / _____

Endereço: _____

Estado Civil: () solteiro () casado/união estável () separado () divorciado () viúvo

Profissão: _____ Escolaridade _____ anos de estudo concluídos

() Empregado () Desempregado () Afastado por invalidez () Aposentado

Renda aproximada: pessoal: _____ salários mínimos familiar: _____ salários mínimos

Religião: _____ Praticante: () Sim () Não

Reside com: _____

Filhos (idades): _____

História Familiar de transtorno psiquiátrico: _____

DADOS SOBRE O EVENTO TRAUMÁTICO

Tipo de Trauma

Assalto (1) Assalto com agressão física (2) Abuso sexual (3) Estupro (4) Tentativa de estupro (5) Sequestro (6) Furto (7) Acidente de trânsito (8) Acidente de trânsito com graves feridos (9) Acidente de trânsito com mortos (10) Violência física (11) Agressão física (12) Violência em familiar (13)

Outro (14): _____

Data do trauma: __/__/__

Se violência sexual:

Episódio Único (1) Repetido (2) Não se aplica (3)

Tipo de penetração: Vaginal (1) Anal (2) Oral (3) Não se aplica (4)

Agressor: Conhecido (1) Desconhecido (2) Não se aplica (3)

Rede de apoio, sentiu apoio da família/comunidade: Sim (1) Não (2)

Houve maus tratos pela rede de apoio: Sim (1) Não (2)

Breve descrição do(s) trauma(s):

História familiar de doença psiquiátrica:

Ausente (0) Depressão (1) Tentativa de suicídio (2) Suicídio (3) Comportamento violento (4) THB (5) Esquizofrenia (6) Alcoolismo (7) Uso de drogas (8) Adição a jogo (9) Internação psiquiátrica (10) Tratamento psiquiátrico (11) Outros (12) Não sabe (13)

Qual familiar/numero do problema: ____/____, ____/____, ____/____

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

I1	Alguma vez viveu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas, ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ASSALTO A MÃO ARMADA, SEQÜESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL...	→ NÃO	SIM	1
I2	Durante o último mês, pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou freqüentemente teve a impressão de revivê-lo?	→ NÃO	SIM	2
I3	Durante o último mês:			
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3
b	Teve dificuldades de lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6
e	Teve dificuldade de sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas ?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM I3 ?	→ NÃO	SIM	
I4	Durante o último mês:			
a	Teve dificuldade de dormir ?	NÃO	SM	9
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10
c	Teve dificuldades de se concentrar ?	NÃO	SIM	11
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12
e	Ficava sobressaltado(a) por quase nada?	NÃO	SIM	13
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM I4 ?	→ NÃO	SIM	
I5	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	14

I5 É COTADA SIM?

NÃO SIM

**TRANSTORNO DE
ESTRESSE
PÓS- TRAUMÁTICO
ATUAL**

S R Q

Circule a resposta mais adequada a sua situação (sim ou não)

- | | | |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1. Você tem dores de cabeça com frequência? | SIM | NÃO |
| 2. Tem falta de apetite? | SIM | NÃO |
| 3. Dorme mal? | SIM | NÃO |
| 4. Fica com medo com facilidade? | SIM | NÃO |
| 5. Suas mãos tremem? | SIM | NÃO |
| 6. Sente-se nervoso, tenso ou preocupado? | SIM | NÃO |
| 7. Tem problemas digestivos? | SIM | NÃO |
| 8. NÃO consegue pensar com clareza? | SIM | NÃO |
| 9. Sente-se infeliz? | SIM | NÃO |
| 10. Chora mais que o comum? | SIM | NÃO |
| 11. Acha difícil gostar de suas atividades diárias? | SIM | NÃO |
| 12. Acha difícil tomar decisões? | SIM | NÃO |
| 13. Seu trabalho diário é um sofrimento (tormento)? | SIM | NÃO |
| 14. NÃO é capaz de ter um papel útil na vida? | SIM | NÃO |
| 15. Perdeu interesse pelas coisas? | SIM | NÃO |
| 16. Acha que é uma pessoa que não vale nada? | SIM | NÃO |
| 17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça? | SIM | NÃO |
| 18. Sente-se cansado o tempo todo? | SIM | NÃO |
| 19. Tem sensações desagradáveis no estômago? | SIM | NÃO |
| 20. Fica cansado com facilidade? | SIM | NÃO |

SCORE

**Folha de resposta do Mini International Neuropsychiatric Interview
(M.I.N.I.) baseado no protocolo original- Brazilian version 5.0.0**

MÓDULOS	SIM	NÃO
A Episódio Depressivo Maior (EDM) - atual (2 últimas semanas)		
Episódio Depressivo Maior – passado		
B Distímia –atual (2 últimos anos)		
C Risco de Suicídio – atual (último mês)		
D Episódio (Hipo)maníaco - atual + vida inteira		
E Transtorno do Pânico - vida inteira + atual (último mês)		
F Agorafobia - (atual)		
G Fobia Social - atual (último mês)		
H Transtorno Obsessivo-Compulsivo – atual (último mês)		
I Transtorno de Estresse Pós-traumático – atual (último mês)		
J Dependência / Abuso de álcool – Atual (últimos 12 meses)		
K Dependência / Abuso de substância(s) (não alcoólicas) – Atual (últimos 12 meses)		
L Síndrome Psicótica – vida inteira + atual		
M Anorexia Nervosa – atual (últimos 3 meses)		
N Bulimia Nervosa - atual (últimos 3 meses)		
O Transtorno de Ansiedade Generalizada – atual (últimos 6 meses)		

QUESI (Questionário Sobre Traumas na Infância)**(CTQ – CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE)**

(Data: ___/___/____)

Nome: _____

Pesquisador: _____ protocolo _____

As afirmações abaixo se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente. Embora estas afirmações sejam de natureza pessoal, por favor, responda o mais sinceramente possível. Para cada afirmação circule a resposta que melhor descreve o que você acha que ocorreu enquanto crescia. Se você deseja mudar sua resposta, coloque um X na antiga e circule a nova escolha.

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	Às Vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.	•	•	•	•	•
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.	•	•	•	•	•
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido(a)”,	•	•	•	•	•
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da minha	•	•	•	•	•
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.	•	•	•	•	•
6. Eu tive que usar roupas sujas.	•	•	•	•	•
7. Eu me senti amado(a).	•	•	•	•	•
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	•	•	•	•	•
9. Eu apanhei tanto de alguém da família que tive de ir ao hospital ou consultar um	•	•	•	•	•
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.	•	•	•	•	•
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	•	•	•	•	•
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que me machucaram.	•	•	•	•	•
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	•	•	•	•	•
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me	•	•	•	•	•
15. Eu acredito que fui maltratado(a) fisicamente.	•	•	•	•	•

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	Às Vezes	Muitas Vezes	Sempre
16. Eu tive uma ótima infância.	•	•	•	•	•
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	•	•	•	•	•
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.	•	•	•	•	•
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.	•	•	•	•	•
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	•	•	•	•	•
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo	•	•	•	•	•
22. Eu tive a melhor família do mundo.	•	•	•	•	•
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.	•	•	•	•	•
24. Alguém me molestou.	•	•	•	•	•
25. Eu acredito que fui maltratado(a) emocionalmente.	•	•	•	•	•
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	•	•	•	•	•
27. Eu acredito que fui abusado(a) sexualmente.	•	•	•	•	•
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio	•	•	•	•	•

PARENTAL BONDING INSTRUMENT

Este questionário lista várias atitudes e comportamentos dos seus pais. Você deverá colocar uma marca no parêntese mais apropriado de cada questão, pensando, primeiro, na forma que você lembra seu pai, até a idade dos teus 16 anos.

	Muito Parecido	Moderadamente Parecido	Moderadamente Diferente	Muito Diferente
1. Falava comigo com uma voz meiga e amigável	()	()	()	()
2. Não me ajudava tanto quanto eu necessitava	()	()	()	()
3. Deixava-me fazer as coisas que eu gostava de fazer	()	()	()	()
4. Parecia emocionalmente frio comigo	()	()	()	()
5. Parecia entender meus problemas e preocupações	()	()	()	()
6. Era carinhoso comigo	()	()	()	()
7. Gostava que eu tomasse minhas próprias decisões	()	()	()	()
8. Não queria que eu crescesse	()	()	()	()
9. Tentava controlar tudo que eu fazia	()	()	()	()
10. Invadia minha privacidade	()	()	()	()
11. Gostava de conversar comigo	()	()	()	()
12. Frequentemente sorria para mim	()	()	()	()
13. Tendia a me tratar como bebê	()	()	()	()
14. Parecia não entender o que eu necessitava ou queria	()	()	()	()
15. Deixava que eu decidisse coisas por mim mesmo (a)	()	()	()	()
16. Fazia com que eu sentisse que não era querido (a)	()	()	()	()
17. Conseguia me fazer sentir melhor quando eu estava chateado (a)	()	()	()	()
18. Não conversava muito comigo	()	()	()	()
19. Tentava me fazer ficar dependente dele	()	()	()	()
20. Ele sentia que eu não poderia cuidar de mim mesmo, a menos que ele estivesse por perto	()	()	()	()
21. Dava-me tanta liberdade quanto eu queria	()	()	()	()
22. Deixava-me sair tão frequentemente quanto eu queria	()	()	()	()
23. Era super protetor comigo	()	()	()	()
24. Não me elogiava	()	()	()	()
25. Deixava que eu me vestisse como quisesse	()	()	()	()

ESCALA DE RESILIÊNCIA

Circule os números que se pareçam com as experiências vividas por você, sendo que 1 representa que você discorda totalmente, ou seja, é como se fosse falso e 7 é que você concorda totalmente, como se fosse verdadeira a afirmação.

1. Quando eu faço planos, eu levo eles até o fim

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

2. Eu costumo lidar com os problemas de uma forma ou de outra

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

3. Eu sou capaz de depender de mim mais do que qualquer outra pessoa

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

4. Manter interesse nas coisas é importante para mim

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

5. Eu posso estar por minha conta se eu precisar

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

6. Eu sinto orgulho de ter realizado coisas em minha vida

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

7. Eu costumo aceitar as coisas sem muita preocupação

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

8. Eu sou amigo de mim mesmo

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

9. Eu sinto que posso lidar com várias coisas ao mesmo tempo

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

10. Eu sou determinado

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

11. Eu raramente penso sobre o objetivo das coisas

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

12. Eu faço as coisas um dia de cada vez

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

13. Eu posso enfrentar tempos difíceis porque já experimentei dificuldades antes

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

14. Eu sou disciplinado

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

15. Eu mantenho interesse nas coisas

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

16. Eu normalmente posso achar motivo para rir

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

17. Minha crença em mim mesmo me leva a atravessar tempos difíceis

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

18. Em uma emergência, eu sou uma pessoa em quem as pessoas podem contar

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

19. Eu posso geralmente olhar uma situação de diversas maneiras

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

20. Às vezes eu me obrigo a fazer coisas querendo ou não

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

21. Minha vida tem sentido

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

22. Eu não insisto em coisas as quais eu não posso fazer nada sobre elas

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

23. Quando eu estou numa situação difícil, eu normalmente acho uma saída

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

24. Eu tenho energia suficiente para fazer o que eu tenho que fazer

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

25. Tudo bem se há pessoas que não gostam de mim

(discordo totalmente) 1 2 3 4 5 6 7 (concordo totalmente).

DSQ-40 – Versão em Português Brasileiro

Nome: _____ Idade: _____

Este questionário consiste de 40 afirmativas relacionadas a como você pensa e funciona em sua vida. Não há questão certa ou errada. Marque o grau em relação ao qual você concorda ou discorda de cada afirmativa e assinale sua resposta, de 1 a 9. Por exemplo, um escore de 5 indicaria que você nem concorda e nem discorda da afirmativa, um escore de 3 indicaria que você discorda moderadamente e um escore de 9 que você concorda plenamente.

1. Eu fico satisfeito em ajudar os outros e, se eu não puder fazer isso, eu fico deprimido.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

2. Eu consigo não me preocupar com um problema até que eu tenha tempo para lidar com ele.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

3. Eu alivio a minha ansiedade fazendo coisas construtivas e criativas, como pintura ou trabalho em madeira.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

4. Eu sou capaz de achar bons motivos para tudo que eu faço.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

5. Eu sou capaz de rir de mim mesmo com bastante facilidade.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

6. As pessoas tendem a me tratar mal.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

7. Se alguém me assalta e rouba o meu dinheiro, eu prefiro que essa pessoa seja ajudada ao invés de punida.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

8. As pessoas dizem que eu costumo ignorar os fatos desagradáveis como se eles não existissem.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

9. Eu costumo ignorar o perigo como se eu fosse o Super-homem.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

10. Eu me orgulho da minha capacidade de reduzir as pessoas aos seus devidos lugares.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

11. Eu freqüentemente ajo impulsivamente quando alguma coisa está me incomodando.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

12. Eu fico fisicamente doente quando as coisas não estão indo bem para mim.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

13. Eu sou uma pessoa muito inibida.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

14. Eu fico mais satisfeito com minhas fantasias do que com a minha vida real.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

15. Eu tenho qualidades especiais que me permitem levar a vida sem problemas.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

16. Há sempre boas razões quando as coisas não dão certo para mim.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

17. Eu resolvo mais as coisas sonhando acordado do que na vida real.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

18. Eu não tenho medo de nada.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

19. Às vezes, eu acho que sou um anjo e, outras vezes, acho que sou um demônio.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

20. Eu fico francamente agressivo quando me sinto magoado.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

21. Eu sempre acho que alguém que eu conheço é como um anjo da guarda.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

22. Tanto quanto eu sei, ou as pessoas são boas ou más.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

23. Se o meu chefe me repreendesse, eu poderia cometer um erro ou trabalhar mais devagar só para me vingar dele.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

24. Eu conheço alguém que é capaz de fazer qualquer coisa e é absolutamente justo e imparcial.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

25. Eu posso controlar os meus sentimentos se eles interferirem no que eu estiver fazendo.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

26. Eu freqüentemente sou capaz de ver o lado engraçado de uma situação apesar de ela ser desagradável.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

27. Eu sinto dor de cabeça quando tenho que fazer algo de que não gosto.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

28. Eu freqüentemente me vejo sendo muito simpático com pessoas com quem, pelo certo, eu deveria estar muito brabo.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

29. Eu tenho certeza de que a vida é injusta comigo.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

30. Quando eu sei que vou ter que enfrentar uma situação difícil, eu tento imaginar como isso será e planejo um jeito de lidar com a situação.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

31. Os médicos nunca realmente entendem o que há de errado comigo.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

32. Depois de lutar pelos meus direitos, eu tenho a tendência de me desculpar por ter sido tão firme.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

33. Quando estou deprimido ou ansioso, comer faz com que eu me sinta melhor.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

34. Frequentemente me dizem que eu não mostro os meus sentimentos.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

35. Se eu puder prever que vou ficar triste mais adiante, eu poderei lidar melhor com a situação.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

36. Não importa o quanto eu reclame, eu nunca consigo uma resposta satisfatória.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

37. Frequentemente eu me dou conta de que eu não sinto nada em situações que deveriam me despertar fortes emoções.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

38. Manter-me muito ocupado evita que eu me sinta deprimido ou ansioso.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

39. Se eu estivesse passando por uma crise, eu me aproximaria de pessoas que tivessem o mesmo problema.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

40. Se eu tenho um pensamento agressivo, eu sinto a necessidade de fazer algo para compensá-lo.

Discordo completamente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Concordo plenamente

ESCALA DAVIDON DE TRAUMA

PRIMEIRA APLICAÇÃO

(Data: ___/___/___)

Nome: _____

Pesquisador: _____
protocolo _____

Nº do

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 quadrados 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?
3. Você sentiu como se o evento estivesse ocorrendo de novo? Como se você o estivesse revivendo?
4. Você se incomodou com alguma coisa que lhe lembrou o evento?
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).

6. Você tem evitado qualquer pensamento ou sentimento sobre o evento?
7. Você tem evitado fazer coisas ou entrar em situações que lhe lembrem o evento?
8. Você tem se sentido incapaz de lembrar partes importantes do evento?
9. Você vem tendo dificuldades para se sentir satisfeito com as coisas da sua vida?
10. Você tem se sentido distante ou desligado das pessoas?
11. Você tem se achado incapaz de se sentir triste ou amoroso com as pessoas?
12. Você vem tendo dificuldade em pensar no seu futuro e em planejar objetivos para a sua vida?

13. Você vem tendo dificuldades para pegar no sono ou para continuar dormindo?
14. Você tem estado mais irritado ou com crises de raiva?
15. Você vem tendo dificuldade para se concentrar?
16. Você tem se sentido como se estivesse "no limite" ou facilmente distraído ou com a sensação de ter que ficar em guarda?
17. Você tem se sentido sobressaltado ou se assustando com facilidade?

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)

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