

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA

**ASPECTOS IMUNOENDOCRINOLÓGICOS EM ADOLESCENTES
VÍTIMAS DE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA**

LEDO DARUY FILHO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Psicologia.

**Porto Alegre
Janeiro, 2015**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA

**ASPECTOS IMUNOENDOCRINOLÓGICOS EM ADOLESCENTES
VÍTIMAS DE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA**

LEDO DARUY FILHO

ORIENTADOR: Prof. Dr. RODRIGO GRASSI DE OLIVEIRA

Tese de Doutorado realizada no Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Psicologia. Área de Concentração em Cognição Humana.

Porto Alegre

Janeiro, 2015

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA

**ASPECTOS IMUNOENDOCRINOLÓGICOS EM ADOLESCENTES
VÍTIMAS DE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA**

LEDO DARUY FILHO

COMISSÃO EXAMINADORA:

Dra. ANDRÉA WIECK-RICACHENEVSKY
Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB)
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Dra. ELISA BRIETZKE
Programa de Intervenção em Estados Mentais de Risco (PRISMA)
Universidade Federal de São Paulo

Dr. LUCAS SPANEMBERG
Programa de Transtornos de Humor (PROTHUM)
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre

Janeiro, 2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D227a Daruy Filho, Ledo

Aspectos imunoendocrinológicos em adolescentes vítimas de maus-tratos na infância / Ledo Daruy Filho. – Porto Alegre, 2015.
111 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Psicologia, PUCRS.
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira

1. Psicologia. 2. Desenvolvimento Infantil. 3. Psicobiologia.
4. Crianças – Maus-Tratos. 5. Estresse. I. Grassi-Oliveira, R.
II. Título.

CDD 155.4

Ficha Catalográfica elaborada por Loiva Duarte Novak – CRB10/2079

SUMÁRIO

Sumário.....	05
RESUMO.....	06
ABSTRACT.....	08
1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1. Patofisiologia do Trauma na Infância	12
1.1.1. Eixo HPA e Trauma na Infância	12
1.1.2. Imunidade e Trauma na Infância	16
1.2. Referências	21
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
2.1. Referências	37
ANEXOS	42

RESUMO

INTRODUÇÃO: Embora sejam conhecidos os impactos dos maus-tratos na infância (MTI) não somente em relação a desfechos clínicos como também psicossociais, um extenso campo de estudo ainda está aberto visando a compreensão sobre os mecanismos neurofisiológicos que mediam a causa e o desfecho. Sistemas que, de alguma forma, estão conectados à resposta ao estresse, como o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) e o sistema imunológico são fortes candidatos a desempenharem um importante papel nessa associação. **OBJETIVO:** Investigar a concentração de citocinas periféricas e medidas hormonais em adolescentes vítimas expostos a MTI. **MÉTODO:** A presente tese é composta por três estudos. O primeiro estudo procura entender o estado de ativação imunológica através da mensuração de seis citocinas (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-17A) em um grupo de adolescentes expostos e não expostos a MTI. O segundo estudo comparou a concentração de cortisol capilar e cortisol plasmático entre ambos grupos. O terceiro estudo investigou níveis plasmáticos de copeptina nas duas amostras investigadas. **RESULTADOS:** O primeiro estudo mostrou uma diminuição nos níveis de IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 em adolescentes vítimas de MTI em relação aos não expostos. O segundo estudo mostrou medidas elevadas de cortisol capilar nos adolescentes vítimas de MTI. Tal elevação não se confirmou através da medida do cortisol plasmático. O terceiro estudo não encontrou associação entre níveis plasmáticos de copeptina e história de MTI nesses adolescentes. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Esses foram os primeiros trabalhos a analisar citocinas, cortisol capilar e copeptina em adolescentes saudáveis vítimas de MTI. Os resultados dessa tese confirmam um padrão imunoendócrino alterado em adolescentes vítimas de MTI. Os níveis diminuídos de citocinas encontrados nesse grupo podem ser consequência de um mecanismo de supressão imunológica secundário a ativação do Eixo HPA, confirmado através do cortisol capilar. O uso da medida de cortisol capilar mostrou-se interessante por conseguir superar os inúmeros vieses contidos nas amostragens transversais de cortisol, indicando uma excelente medida de médio prazo de resposta neuroendocrinológica. Embora não tenhamos encontrado diferença entre os grupos nos níveis de copeptina sérica, consideramos importante a insistência nos estudos com esse biomarcador em populações não-clínicas, na busca de um melhor

entendimento sobre os mecanismos intervenientes nessa associação.

Palavras-Chave: Maus-Tratos na Infância; Estresse; Psicobiologia.

Área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00/1 – Psicologia

Sub-área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00/1 - Psicologia, 7.07.03.04/3 – Psicobiologia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Although the impact of childhood maltreatment (CM) are known, not only regarding clinical but psychosocial outcomes, an extensive field of study is still open to understanding the neurophysiological mechanisms mediating cause and outcome. Systems somehow connected to stress response, as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and the immune system, are strong candidates to play an important role in this association. **OBJECTIVE:** To investigate peripheral cytokines and hormonal measures in healthy adolescents exposed to CM. **METHOD:** This thesis consists of three studies. The first one aims to understand the immune activation state by measuring six cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 and IL-17A) in adolescents exposed and not exposed to CM. In the second study, we used hair and plasma cortisol measures to compare both groups. The third study investigated plasma copeptin in these groups. **RESULTS:** The first trial has showed decreased levels of IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10 in CM adolescents. The second study an increased hair cortisol in adolescent victims of CM. This elevation was not confirmed with plasma cortisol. The third study found no correlation between plasma levels of copeptin and history of CM in these adolescents. **CONCLUSIONS:** These were the first studies to examine cytokines, hair cortisol and copeptin in healthy adolescent victims of CM. The results of this thesis seems to confirm a distinct immunological pattern in adolescent victims of CM. The decreased levels of cytokines found in this group may be due to a mechanism of immunosuppression secondary to HPA axis activation, confirmed by hair cortisol. The use of hair cortisol proved to be interesting for getting over the numerous biases contained in cortisol cross sampling, indicating an excellent measure of medium-term neuroendocrinologic response. Although there was no difference between groups in plasma copeptin, we consider important the emphasis in the studies with this biomarker in non-clinical populations, searching for a better understanding of the mechanisms involved in this association.

Keywords: Childhood Maltreatment; Stress; Psychobiology.

Área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00/1 - Psicologia

Sub-área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00/1 - Psicologia, 7.07.03.04/3 – Psicobiologia.

1. INTRODUÇÃO

A exposição a maus-tratos durante a infância (MTI), com uma taxa anual de 6 milhões de crianças expostas por ano nos Estados Unidos, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, e caracterizada como ocorrência abuso e negligência, tem sido documentada como um importante fator de risco para inúmero desfechos negativos. Dentre eles, historicamente destacam-se transtornos mentais, como Transtorno Depressivo Maior (TDM), Transtorno Bipolar (TB) e Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) (Etain et al., 2010; Heim & Nemeroff, 2001; Penza, Heim, & Nemeroff, 2003), ou mesmo a perpetuação do comportamento violento (McQuiller Williams & Porter, 2014).

Embora se considere essa associação de risco bem estabelecida, os fatores fisiológicos que estão por trás desse raciocínio ainda não são bem compreendidos. Mais recentemente, alguns achados reforçaram ainda mais a necessidade pela procura desses mediadores.

Por exemplo, a exposição a MTI está associada a desfechos clínicos como diabetes, doenças coronárias e asma (Kelly-Irving, Lepage, Dedieu, Bartley, et al., 2013; Kelly-Irving, Lepage, Dedieu, Lacey, et al., 2013; G. E. Miller, Chen, & Parker, 2011; Slopen, Koenen, & Kubzansky, 2012, 2014). Isso faz com que uma discussão outrora centrada em aspectos neurobiológicos passasse a ser vista como sistêmica.

Como um dos possíveis responsáveis por essa mediação, alterações neuroendócrinas, como a reprogramação no Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) tem sido observadas, trazendo uma potencial influência no desenvolvimento neural durante períodos críticos do neurodesenvolvimento, como é a infância (M. Gunnar & Quevedo, 2007). O Eixo HPA é um dos mecanismos relacionados à exposição ao estresse mais bem estudados e a aspectos psicopatológicos. Assim, apresenta-se como algo razoável atribuir a ele um papel nas respostas fisiológicas ao trauma na infância.

Somado ao quadro de alterações neuroendócrinas, o sistema imunológico poderia, também, mediar a relação entre desfechos psicopatológicos e trauma na infância, por consequência da liberação de moléculas solúveis, entre elas citocinas e

proteínas de fase aguda (Pace et al., 2006). De fato, algumas linhas de investigação - incluindo estudos animais, clínicos e *postmortem* - têm indicado que adultos portadores de transtornos do humor apresentam uma ativação inflamatória leve porém persistente, caracterizada especialmente por elevações nas concentrações de citocinas circulantes (Brietzke & Kapczinski, 2008; Eller, Vasar, Shlik, & Maron, 2009).

Embora não exista nenhum consenso sobre o papel central das anormalidades patofisiológicas nos transtornos mentais, existe um conjunto de evidências, cada vez mais robusto, documentando alterações na plasticidade neuronal, resiliência e funcionamento do sistema nervoso central (SNC) nesses quadros. Essas alterações poderiam ser a consequência imediata de um funcionamento imunológico e endocrinológico anormal, sendo o elo de ligação entre modificações fisiológicas e o desfecho clínico observado (Krishnan & Nestler, 2010) (Figura 1.1).

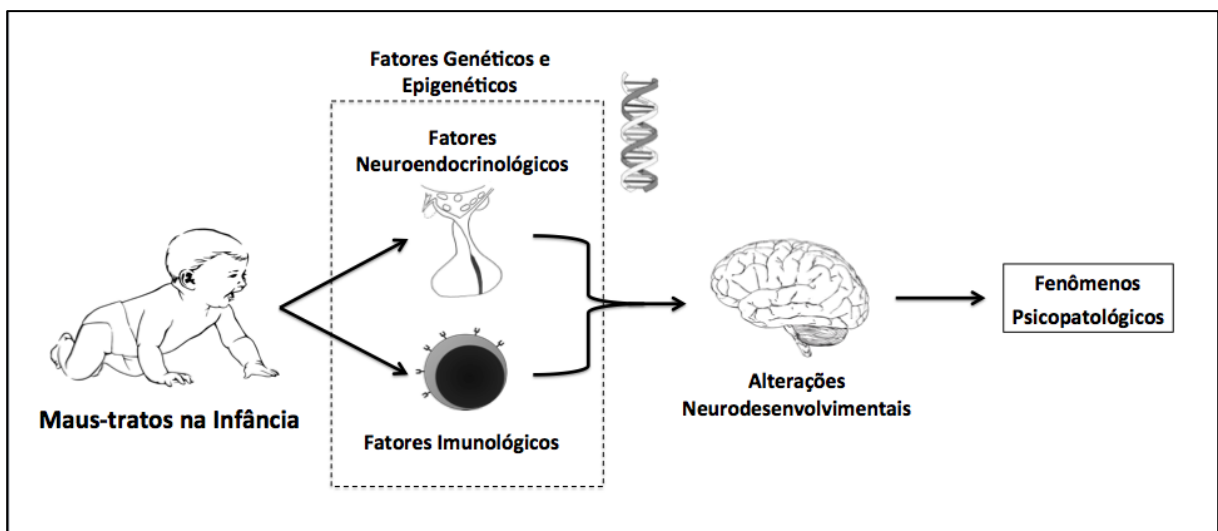


Figura 1.1: Modelo teórico sobre o papel de fatores psicofisiológicos na modulação da associação entre Eventos Traumáticos na Infância e Transtornos Mentais.

Em relação aos desfechos clínicos, embora de forma ainda não bem esclarecida, a função do Eixo HPA está associada ao curso ou etiologia de quadros clínicos como diabetes, doença inflamatória intestinal e síndrome metabólica (Constantinopoulos et al., 2014; Hicks, Wick, Salvatori, & Ha, 2014). Da mesma forma, citocinas parecem estar envolvidas em mecanismos moduladores do curso

dessas doenças (Hasnain et al., 2014; Mukhopadhyay, Mondal, Kumar, & Dutta, 2014; Wang et al., 2014).

Esse tipo de observação poderia apresentar as premissas básicas para a formulação de uma hipótese em que eventos adversos traumáticos durante a infância - e seu papel como agente de vulnerabilidade para o desenvolvimento patológico - pode ser, pelo menos em parte, mediado pela ativação ou desregulação do sistema imune e neuroendócrino (Danese et al., 2008).

1.1. Patofisiologia do Trauma na Infância

1.1.1 Eixo HPA e Trauma na Infância

O Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal tem sido estudado como um mecanismo de resposta ao estresse de longo prazo, possuindo a habilidade de mobilizar energia armazenada – como glicose e lipídeos – para ser utilizada em situações de adversidade. O Eixo HPA, ativado pelo estresse, apresenta seu funcionamento caracterizado por retroalimentação, necessitando de estruturas do SNC (hipotálamo) e endocrinológicas (glândulas pituitária – ou hipófise - e adrenal) para seu funcionamento. Ou seja, o sistema fornece um mecanismo de integração entre processos neurológicos e o restante do organismo, já que alguns dos seus produtos finais, os glicocorticóides, possuem potencial de ação em virtualmente todas as células do corpo humano (Laucht et al., 2012) (Figura 1.2).

Dentre os corticóides, o cortisol possui especial importância na resposta ao estresse, com papel crucial na regulação do metabolismo e sistema imunológico (Fietta & Delsante, 2009). Níveis aumentados de cortisol, esperados em situações de estresse maior, possuem um importante efeito neurotóxico, que pode ser reversível (como a diminuição de ramificações dendríticas nas células piramidais e crescimento axonal) ou permanente (por exemplo, na assimetria hipocampal). (Sapolsky, 2000; Woolley, Gould, & McEwen, 1990). Ainda, a expressão hipocampal e cortical de fatores neurotróficos, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), está comprovadamente diminuída em indivíduos superexpostos a uma

hiperatividade do Eixo HPA (Grundy, Patel, Harbuz, Lightman, & Sharples, 2000; Herbert et al., 2012), com impacto direto na neurogênese do hipocampo e córtex pré-frontal (Gould & Tanapat, 1999), e conseqüente associação com transtornos mentais (Goodyer, Croudace, Dudbridge, Ban, & Herbert, 2010).

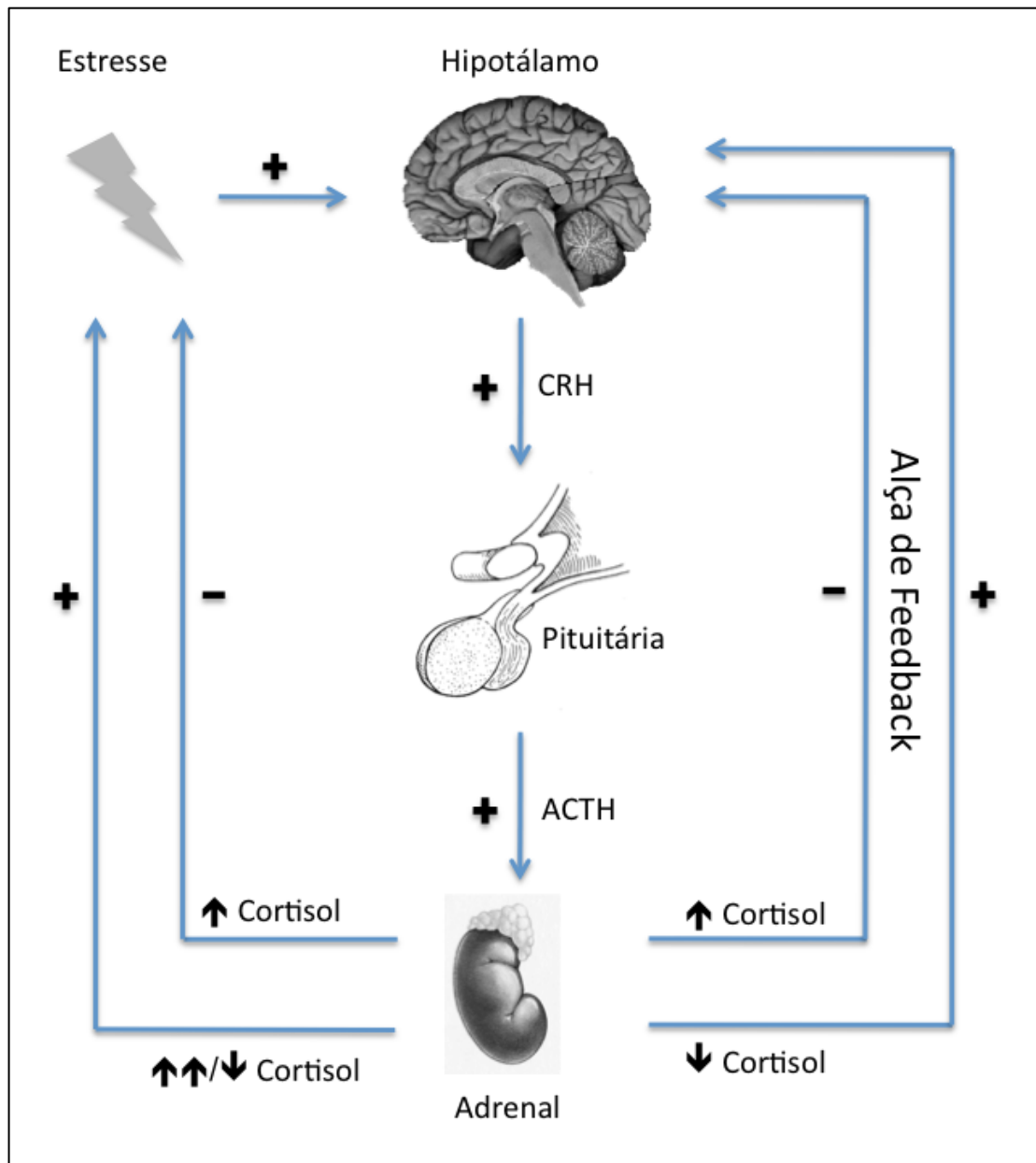


Figura 1.2: O Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal e Estresse. Eventos estressores ativam a fase neuromodulada do Eixo, centralizada no hipotálamo. Ocorre, a seguir, liberação do hormônio corticotropina (CRH), que se liga aos receptores CRHR na glândula pituitária. Ao ser estimulada, a pituitária libera o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) na circulação, que tem como alvo as glândulas adrenais que, em resposta à estimulação pelo ACTH, liberam

cortisol. A liberação do cortisol confere um efeito protetor ao indivíduo em relação ao estressor. Entretanto, se o cortisol estiver diminuído ou excessivamente elevado, o efeito protetor se perde.

A hipótese de reprogramação do Eixo HPA em indivíduos com história de trauma na infância (Fietta & Delsante, 2009) é apoiada em alguns achados interessantes. Inicialmente, refletindo uma vulnerabilidade biológica ao estresse, a exposição a eventos traumáticos na infância levaria a uma hipersecreção de CRH, somada a uma maior sensibilidade da glândula pituitária anterior ao CRH. Nesse período, o Eixo HPA estaria hiperfuncionante. De fato, níveis cronicamente elevados de cortisol tem sido observados em crianças expostas a maus-tratos (Cicchetti & Rogosch, 2001; De Bellis et al., 1999; De Bellis et al., 1994; M. R. Gunnar, Morison, Chisholm, & Schuder, 2001; Kaufman, Plotsky, Nemeroff, & Charney, 2000).

Entretanto, existem diferenças entre exposições agudas e crônicas a eventos estressores. Quando o estressor é crônico ou repetitivo, existe uma estimulação também contínua do Eixo HPA, com níveis continuamente elevados de cortisol. A consequência disso é uma regulação negativa de receptores glicocorticóides no hipotálamo e pituitária, ativando o mecanismo de feedback negativo para todo o Eixo. Também a elevação crônica de CRH resulta em uma diminuição da sensibilidade dos receptores pituitários para o hormônio que, com o tempo, poderia levar a uma insuficiência adrenal relativa, evidenciado por uma diminuição nos níveis finais de cortisol, ou uma hipocortisolemia (Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005; Loman, Gunnar, Early Experience, & Neurobehavioral Development, 2010). Além da perda do efeito protetor do cortisol ao estresse, essa diminuição de atividade glicocorticóide acarreta em outras consequências, entre elas a ativação imunológica persistente, aumento no tônus do Sistema Nervoso Simpático e aumento na secreção de CRH (Raison & Miller, 2003).

O impacto de eventos traumáticos na infância nos mecanismos de feedback do Eixo HPA pode ser observado (M. R. Gunnar & Vazquez, 2001), mas de forma nem sempre consistente. Crianças vítimas de maus-tratos e moradoras de abrigos apresentam níveis de cortisol circulantes menores que crianças em situação sócio-econômica semelhante, porém sem história desses eventos (Dozier, Stovall, Albus, & Bates, 2001). Casos conhecidos de negligência, como as crianças

institucionalizadas na Romênia, também demonstram um padrão de hipocortisolemia (Carlson & Earls, 1997).

Embora a medida do produto final, cortisol, seja válida como forma de avaliar a função do Eixo HPA, existem outros métodos que podem ser usados. Um dos mais comumente empregados é o teste da resposta do Eixo à administração de hormônios envolvidos no seu funcionamento. A administrar, por exemplo, CRH ou ACTH, mede-se os produtos esperados a partir dessa estimulação (ACTH e cortisol, para o CRH, e cortisol para o ACTH).

Contrariamente ao esperado em um funcionamento normal do Eixo HPA, meninas vítimas de abuso sexual apresentaram liberação diminuída de ACTH e cortisol após administração de CRH (De Bellis, et al., 1994), sugerindo uma baixa sensibilidade da glândula pituitária em consequência de exposição prévia a níveis elevados de CRH, provavelmente causado pelos estressores. Esse efeito foi replicado em outros estudos, onde indivíduos com história de maus-tratos durante a infância apresentaram uma deficiência de resposta do Eixo HPA após administração de CRH ou ACTH, com baixa produção de cortisol após o teste (Heim, Newport, Bonsall, Miller, & Nemeroff, 2001; Heim et al., 2000).

Outra forma de testar a sensibilidade neuroendócrina do indivíduo ao estresse é submetê-lo a uma nova situação de estresse e avaliar a resposta do Eixo HPA a essa situação. O *Trier Social Stress Test* (TSST) é um protocolo onde o sujeito é convidado a encenar uma participação sua em uma banca de avaliação, onde lhe é exigido competência em falar em público e realizar alguns testes aritméticos, como forma de submetê-lo a um estressor (Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993).

Indivíduos saudáveis portadores de história de maus-tratos durante a infância demonstraram um pico de concentrações de ACTH e cortisol diminuídas quando comparados a indivíduos sem história de maus-tratos. Nesse grupo, o Eixo HPA demonstrou-se dessensibilizado quando submetido a um novo estressor (Carpenter et al., 2007; Elzinga et al., 2008).

Por fim, alterações de resposta neuroendócrina em indivíduos submetidos a maus-tratos durante a infância também são encontrados através do protocolo

dexametasona/CRH (Dex/CRH). Nesse protocolo, o Eixo HPA é, inicialmente, suprimido por feedback negativo através da administração de um corticóide, a dexametasona. Após essa supressão, o CRH é administrado, podendo o pesquisador avaliar a resposta do Eixo. Após o teste, indivíduos saudáveis com história de maus-tratos durante a infância demonstraram uma menor liberação de ACTH e cortisol, quando comparados aos controles (Klaassens et al., 2009; Tyrka et al., 2009).

Em suma, além do seu papel como modulador da resposta ao estresse, o Eixo HPA parece ser modulado pela exposição severa, crônica ou precoce a estressores. E no conjunto desses estressores está incluído aqueles acontecidos durante a infância.

1.1.2. Imunidade e Trauma na Infância

Alterações imunológicas são bastante comuns e tem sido implicadas como sendo parte da patofisiologia de transtornos mentais, como depressão (A. H. Miller, Maletic, & Raison, 2009; Raison & Miller, 2011), transtorno bipolar (Barbosa et al., 2012; Berk et al., 2011; Goldstein, Kemp, Soczynska, & McIntyre, 2009; Grande, Magalhaes, Kunz, Vieta, & Kapczinski, 2012; Hamdani, Tamouza, & Leboyer, 2012) e esquizofrenia (Brietzke, Mansur, Grassi-Oliveira, Soczynska, & McIntyre, 2012; Mansur et al., 2012; Meyer, 2011), dentre outros.

Os esquemas de imunidade podem ser divididos em imunidade inata e imunidade adquirida (figura 1.3). A imunidade inata compreende mecanismos pré-existent, natos. Estão incluídas as barreiras físicas e químicas, como as contidas no epitélio, células fagocitárias e natural killers (NK), o sistema do complemento e as citocinas. As citocinas são moléculas que atuam como mediadoras da resposta imunológico. As citocinas da imunidade inata são: o TNF-alfa (o principal mediador da resposta inflamatória aguda, induz a migração de células do sistema imune para o tecido afetado; algumas interleucinas – IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 – (mediadoras da inflamação local, atuam aumentando a expressão de moléculas de adesão celular);

e as quimiocinas (citocinas com ação semelhantes ao TNF-alfa e interleucinas) (Newton & Dixit, 2012; Ransohoff & Brown, 2012).

A imunidade adquirida é resultado da exposição a agentes inflamatórios, e possui uma resposta adaptativa, e bastante específica, predominantemente linfocitária. Os linfócitos envolvidos são os do tipo B (implicados na produção de anticorpos) e os do tipo T (mais implicados na resposta celular), como os linfócitos T helper (CD4+) 1 e 2 (Th1 e Th2) e CD8+, responsáveis por orquestrar a resposta imunológica celular adquirida (Liu, Fuse, Chu, Liu, & Opavsky, 2006).

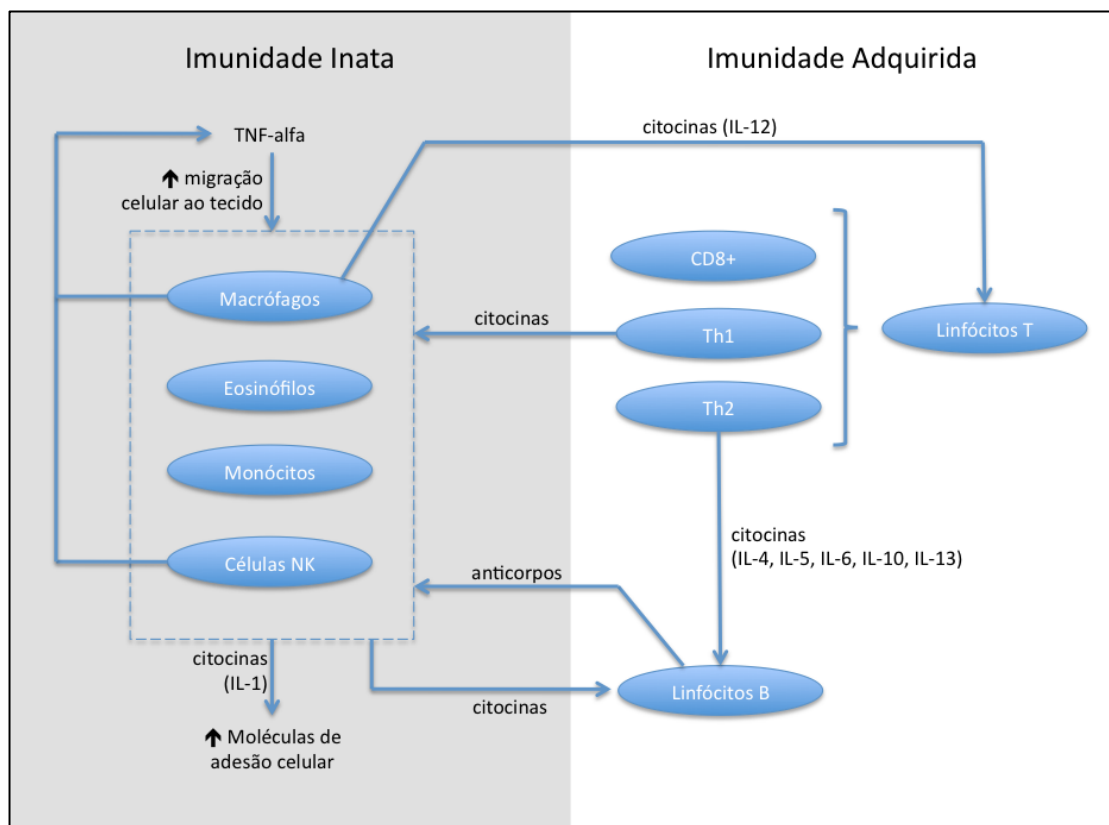


Figura 1.3: Resumo esquemático dos principais fatores imunológicos envolvidos com MTI e transtornos mentais.

Recentemente, estudos tem investigado eventos imunológicos e sua associação com MTI. O TEPT foi o primeiro transtorno relacionado ao estresse que foi estudado de uma perspectiva imunológica. Nesses estudos, foram observadas alterações importantes. Elas incluem elevação de diferentes subtipos linfocitários

circulantes (CD4+, CD8+ e células NK) (J. M. Gill, Saligan, Woods, & Page, 2009), e aumento nos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 6 – IL-6, IL-1 e TNF-alfa) (J. M. Gill, et al., 2009). Além disso, um resultado importante: níveis elevados de IL-6 após diferentes tipos de trauma estão associados a uma predição no desenvolvimento de TEPT (Pervanidou et al., 2007; Sutherland, Alexander, & Hutchison, 2003).

A IL-6 parece, realmente, ter um papel importante na vulnerabilidade do TEPT, estando associada a uma não-recuperação do episódio traumático (Bob et al., 2010; Cohen et al., 2011; J. Gill, Luckenbaugh, Charney, & Vythilingam, 2010; Guo et al., 2012). Essa citocina atua promovendo a sobrevivência de neurônios catecolaminérgicos que estão envolvidos com a elevação na liberação dopaminérgica no hipocampo (Zalcman et al., 1994). Esse mecanismo aumenta o risco de destruição neuronal no hipocampo em modelos animais (Stam, 2007), servindo como um precursor hipotético para o desenvolvimento de TEPT em humanos.

Em um estudo com indivíduos com TEPT, estes apresentaram hipocortisolemia, níveis elevados de deidroepiandrosterona (DHEA) – um hormônio esteróide – e produção aumentada de citocinas (TNF-alfa e IL-6), quando comparados a controles saudáveis. Esse efeito nas citocinas se tornava mais pronunciado quando o TEPT estava associado a um episódio depressivo (J. Gill, Vythilingam, & Page, 2008).

A associação entre sistema imunológico e neuroendócrino parece estar fortemente presente nos transtornos relacionados ao estresse, e podem se apresentar a longo prazo. Concentrações séricas matinais elevadas de IL-6, medidas nas primeiras 24 horas após um acidente de trânsito foram associadas com a o desenvolvimento de TEPT em crianças, seis meses após o evento. Esses resultados foram significativamente relacionados com níveis de cortisol elevados (Pervanidou, et al., 2007). Da mesma forma, existe uma evidência preliminar sugerindo que o funcionamento do sistema imune em adolescentes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) está desregulado por um desequilíbrio entre tipos de linfócitos T-helper 1 e 2 (Th1/Th2), com predomínio de um perfil imunológico Th1

(Gabbay et al., 2009), ou seja, um perfil de resposta mais celular do que humoral, o que corrobora com resultados prévios em adultos com TDM (Simon et al., 2008).

Uma limitação importante dos estudos no campo da inflamação é o amplo desconhecimento sobre a relação entre fenômenos centrais e periféricos nos transtornos mentais. A grande maioria dos estudos referem níveis periféricos de marcadores inflamatórios, ao invés de níveis centrais, ainda mais quando a relação entre níveis periféricos e centrais ainda não se encontra bem estabelecida. Algumas evidências indicam que mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, são capazes de cruzar a barreira hematoencefálica e acessar o Sistema Nervoso Central (SNC) (Brietzke, Scheinberg, & Lafer, 2011), exercendo suas funções centralmente.

Apesar da limitação de estudos associando diretamente o perfil imunológico a desfechos relacionados à exposição a MTI, alguns achados apontam para essa direção (Coelho, Viola, Walss-Bass, Brietzke, & Grassi-Oliveira, 2014). Por exemplo: há uma associação longitudinal entre MTI e a incidência de doenças médicas crônicas, como diabetes e doenças metabólicas na idade adulta (Goodwin & Stein, 2004; Karavanaki et al., 2008; McIntyre et al., 2008; Midei, Matthews, & Bromberger, 2010; Von Korff et al., 2009).

Um estudo de coorte, envolvendo 9310 indivíduos, encontrou um risco de obesidade de 20% a 50% entre indivíduos com história de abuso e/ou negligência. A associação mais forte foi encontrada em participantes que relatavam histórico de abuso físico, que esteve diretamente associado a níveis elevados de hemoglobina glicosilada (Thomas, Hypponen, & Power, 2008), associando esses achados com diabetes.

Considerando que doenças metabólicas e cardiovasculares tem sido constantemente ligadas a estados pró-inflamatórios (Alikasifoglu, Gonc, Ozon, Sen, & Kandemir, 2009; Giordano et al., 2011; Mauras et al., 2010; Soczynska et al., 2011), e a alta taxa de problemas médicos em indivíduos com transtornos mentais (Zhao, Guo, Wang, Chen, & Zhao, 2012), parece razoável hipotetizar que a ativação de processos inflamatórios poderiam ser mediadores entre os MTI e desfechos clínicos negativos.

As medidas utilizadas na procura por mediadores resultantes da exposição a MTI são variadas e possuem resultados nem sempre consistentes. A grande maioria dos estudos utiliza como sujeitos adultos que relatam histórico de MTI, sendo limitados por todos os vieses que se interpõem aos efeitos fisiológicos dos estressores precoces. Quando realizados em crianças, tratam usualmente de padrões de resposta aguda ao estresse, caracterizado por um padrão diferente de funcionamento. Ainda, boa parte dos estudos representam achados de indivíduos que fazem parte de algum grupo clínico.

O objetivo dessa tese é examinar o impacto dos MTI no estado de funcionamento do Eixo HPA e no perfil imunológico de adolescentes sem presença de transtornos mentais maiores e sem doenças clínicas, respondendo a seguinte questão de pesquisa: “Qual o perfil inflamatório e de Eixo HPA em adolescentes resultante da exposição a maus-tratos na infância?”.

A tese estará dividida em três seções empíricas.

A primeira busca avaliar o perfil imunológico desses adolescentes, analisando um grupo de citocinas pró e anti-inflamatórias. A hipótese é de que o grupo de adolescentes vítimas de MTI apresentará um perfil diferenciado de estado inflamatório quando comparado ao grupo controle.

A segunda seção apresenta os resultados de uma análise de estado de ativação do Eixo HPA nos adolescentes vítimas de MTI, comparando com o grupo controle. Escolhemos, além da medida do cortisol sérico, medir o cortisol acumulado nos últimos três meses em amostras de cabelo. A hipótese é de que a ativação do Eixo HPA seja diferente entre os grupos.

A terceira seção é uma continuidade na avaliação do Eixo HPA, através da análise da copeptina humana, um derivado do precursor da vasopressina. A hipótese é, novamente, verificar um padrão diferenciado entre o *status quo* do Eixo HPA entre adolescentes vítimas e não-vítimas de MTI.

1.3. Referências

Alikasifoglu, A., Gonc, N., Ozon, Z. A., Sen, Y., & Kandemir, N. (2009). The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 1(5), 233-239. doi: 10.4274/jcrpe.v1i5.233

Barbosa, I. G., Rocha, N. P., Bauer, M. E., de Miranda, A. S., Huguet, R. B., Reis, H. J., . . . Teixeira, A. L. (2012). Chemokines in bipolar disorder: Trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi: 10.1007/s00406-012-0327-6

Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., . . . Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 804-817. doi: S0149-7634(10)00154-5 [pii]

10.1016/j.neubiorev.2010.10.001

Bob, P., Raboch, J., Maes, M., Susta, M., Pavlat, J., Jasova, D., . . . Zima, T. (2010). Depression, traumatic stress and interleukin-6. *J Affect Disord*, 120(1-3), 231-234. doi: S0165-0327(09)00130-X [pii]

10.1016/j.jad.2009.03.017

Brietzke, E., & Kapczinski, F. (2008). TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(6), 1355-1361. doi: S0278-5846(08)00020-1 [pii]

10.1016/j.pnpbp.2008.01.006

Brietzke, E., Mansur, R. B., Grassi-Oliveira, R., Soczynska, J. K., & McIntyre, R. S. (2012). Inflammatory cytokines as an underlying mechanism of the comorbidity between bipolar disorder and migraine. *Med Hypotheses*, 78(5), 601-605. doi: S0306-9877(12)00047-3 [pii]

10.1016/j.mehy.2012.01.036

Brietzke, E., Scheinberg, M., & Lafer, B. (2011). Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder. *Medical hypotheses*, 76(1), 21-23. doi: 10.1016/j.mehy.2010.08.021

Carlson, M., & Earls, F. (1997). Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci*, 807, 419-428.

Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Mello, M. F., . . . Price, L. H. (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry*, 62(10), 1080-1087. doi: S0006-3223(07)00431-3 [pii]

10.1016/j.biopsych.2007.05.002

Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). The impact of child maltreatment and psychopathology on neuroendocrine functioning. *Dev Psychopathol*, 13(4), 783-804.

Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 129(3), 180-192. doi: 10.1111/acps.12217

Cohen, M., Meir, T., Klein, E., Volpin, G., Assaf, M., & Pollack, S. (2011). Cytokine levels as potential biomarkers for predicting the development of posttraumatic stress symptoms in casualties of accidents. *Int J Psychiatry Med*, 42(2), 117-131.

Constantinopoulos, P., Michalaki, M., Kottorou, A., Habeos, I., Psyrogiannis, A., Kalfarentzos, F., & Kyriazopoulou, V. (2014). Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. *Eur J Endocrinol*. doi: 10.1530/EJE-14-0626

Danese, A., Moffitt, T. E., Pariante, C. M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*, 65(4), 409-415. doi: 65/4/409 [pii]

10.1001/archpsyc.65.4.409

De Bellis, M. D., Baum, A. S., Birmaher, B., Keshavan, M. S., Eccard, C. H., Boring, A. M., . . . Ryan, N. D. (1999). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: Biological stress systems. *Biol Psychiatry*, *45*(10), 1259-1270. doi: S000632239900044X [pii]

De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Helmers, K., Kling, M. A., . . . Putnam, F. W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab*, *78*(2), 249-255.

Dozier, M., Stovall, K. C., Albus, K. E., & Bates, B. (2001). Attachment for infants in foster care: the role of caregiver state of mind. *Child Dev*, *72*(5), 1467-1477.

Eller, T., Vasar, V., Shlik, J., & Maron, E. (2009). The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response. *Curr Opin Investig Drugs*, *10*(7), 638-643.

Elzinga, B. M., Roelofs, K., Tollenaar, M. S., Bakvis, P., van Pelt, J., & Spinhoven, P. (2008). Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(2), 227-237. doi: S0306-4530(07)00252-1 [pii]

10.1016/j.psyneuen.2007.11.004

Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., . . . Bellivier, F. (2010). Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress*, *23*(3), 376-383. doi: 10.1002/jts.20532

Fietta, P., & Delsante, G. (2009). Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *63*(5), 613-622. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02005.x

Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(10), 1010-1016. doi: S0306-4530(05)00089-2 [pii]

10.1016/j.psyneuen.2005.04.006

Gabbay, V., Klein, R. G., Alonso, C. M., Babb, J. S., Nishawala, M., De Jesus, G., . . . Gonzalez, C. J. (2009). Immune system dysregulation in adolescent major

depressive disorder. *J Affect Disord*, 115(1-2), 177-182. doi: S0165-0327(08)00322-4 [pii]

10.1016/j.jad.2008.07.022

Gill, J., Luckenbaugh, D., Charney, D., & Vythilingam, M. (2010). Sustained elevation of serum interleukin-6 and relative insensitivity to hydrocortisone differentiates posttraumatic stress disorder with and without depression. *Biol Psychiatry*, 68(11), 999-1006. doi: S0006-3223(10)00848-6 [pii]

10.1016/j.biopsych.2010.07.033

Gill, J., Vythilingam, M., & Page, G. G. (2008). Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF-alpha, and IL-6 in women with PTSD. *J Trauma Stress*, 21(6), 530-539. doi: 10.1002/jts.20372

Gill, J. M., Saligan, L., Woods, S., & Page, G. (2009). PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Perspectives in psychiatric care*, 45(4), 262-277. doi: 10.1111/j.1744-6163.2009.00229.x

Giordano, P., Del Vecchio, G. C., Cecinati, V., Delvecchio, M., Altomare, M., De Palma, F., . . . Faienza, M. F. (2011). Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 170(7), 845-850. doi: 10.1007/s00431-010-1356-7

Goldstein, B. I., Kemp, D. E., Soczynska, J. K., & McIntyre, R. S. (2009). Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 70(8), 1078-1090. doi: 10.4088/JCP.08r04505

Goodwin, R. D., & Stein, M. B. (2004). Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychological medicine*, 34(3), 509-520.

Goodyer, I. M., Croudace, T., Dudbridge, F., Ban, M., & Herbert, J. (2010). Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *Br J Psychiatry*, 197(5), 365-371. doi: 197/5/365 [pii]

10.1192/bjp.bp.110.077750

Gould, E., & Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 46(11), 1472-1479. doi: S0006-3223(99)00247-4 [pii]

Grande, I., Magalhaes, P. V., Kunz, M., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2012). Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*, 106(1), 46-50. doi: S0031-9384(11)00517-8 [pii]

10.1016/j.physbeh.2011.10.029

Grundy, P. L., Patel, N., Harbuz, M. S., Lightman, S. L., & Sharples, P. M. (2000). Glucocorticoids modulate BDNF mRNA expression in the rat hippocampus after traumatic brain injury. *Neuroreport*, 11(15), 3381-3384.

Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol*, 58, 145-173. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085605

Gunnar, M. R., Morison, S. J., Chisholm, K., & Schuder, M. (2001). Salivary cortisol levels in children adopted from romanian orphanages. *Dev Psychopathol*, 13(3), 611-628.

Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Dev Psychopathol*, 13(3), 515-538.

Guo, M., Liu, T., Guo, J. C., Jiang, X. L., Chen, F., & Gao, Y. S. (2012). Study on serum cytokine levels in posttraumatic stress disorder patients. *Asian Pac J Trop Med*, 5(4), 323-325. doi: S1995-7645(12)60048-0 [pii]

10.1016/S1995-7645(12)60048-0

Hamdani, N., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2012). Immuno-inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front Biosci (Elite Ed)*, 4, 2170-2182. doi: 534 [pii]

Hasnain, S. Z., Borg, D. J., Harcourt, B. E., Tong, H., Sheng, Y. H., Ng, C. P., . . . McGuckin, M. A. (2014). Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic

manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. *Nat Med.* doi: 10.1038/nm.3705

Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, 49(12), 1023-1039. doi: S000632230101157X [pii]

Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*, 158(4), 575-581.

Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., . . . Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284(5), 592-597. doi: joc92111 [pii]

Herbert, J., Ban, M., Brown, G. W., Harris, T. O., Ogilvie, A., Uher, R., & Craig, T. K. (2012). Interaction between the BDNF gene Val/66/Met polymorphism and morning cortisol levels as a predictor of depression in adult women. *Br J Psychiatry*. doi: bjp.bp.111.107037 [pii]

10.1192/bjp.bp.111.107037

Hicks, C. W., Wick, E. C., Salvatori, R., & Ha, C. Y. (2014). Perioperative Corticosteroid Management for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. doi: 10.1097/MIB.0000000000000185

Karavanaki, K., Tsoka, E., Liacopoulou, M., Karayianni, C., Petrou, V., Pippidou, E., . . . Dacou-Voutetakis, C. (2008). Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus. *Journal of endocrinological investigation*, 31(5), 406-415.

Kaufman, J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B., & Charney, D. S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*, 48(8), 778-790. doi: S0006-3223(00)00998-7 [pii]

Kelly-Irving, M., Lepage, B., Dedieu, D., Bartley, M., Blane, D., Grosclaude, P., . . . Delpierre, C. (2013). Adverse childhood experiences and premature all-cause mortality. *Eur J Epidemiol*, *28*(9), 721-734. doi: 10.1007/s10654-013-9832-9

Kelly-Irving, M., Lepage, B., Dedieu, D., Lacey, R., Cable, N., Bartley, M., . . . Delpierre, C. (2013). Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC Public Health*, *13*(1), 767. doi: 10.1186/1471-2458-13-767

Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, *28*(1-2), 76-81. doi: 119004 [pii]

119004

Klaassens, E. R., van Noorden, M. S., Giltay, E. J., van Pelt, J., van Veen, T., & Zitman, F. G. (2009). Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *33*(5), 889-894. doi: S0278-5846(09)00125-0 [pii]

10.1016/j.pnpbp.2009.04.011

Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2010). Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *The American journal of psychiatry*, *167*(11), 1305-1320. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.10030434

Laucht, M., Treutlein, J., Blomeyer, D., Buchmann, A. F., Schmidt, M. H., Esser, G., . . . Banaschewski, T. (2012). Interactive effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene and childhood adversity on depressive symptoms in young adults: Findings from a longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: S0924-977X(12)00154-X [pii]

10.1016/j.euroneuro.2012.06.002

Liu, P., Fuse, K., Chu, G., Liu, Y., & Opavsky, A. (2006). Recent insights into the role of host innate and acquired immunity responses. *Ernst Schering Res Found Workshop*(55), 123-139.

Loman, M. M., Gunnar, M. R., Early Experience, S., & Neurobehavioral Development, C. (2010). Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(6), 867-876. doi: S0149-7634(09)00075-X [pii]

10.1016/j.neubiorev.2009.05.007

Mansur, R. B., Zugman, A., de Miranda Asevedo Ede, M., da Cunha, G. R., Bressan, R. A., & Brietzke, E. (2012). Cytokines in schizophrenia: possible role of anti-inflammatory medications in clinical and preclinical stages. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66(4), 247-260. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02354.x

Mauras, N., Delgiorno, C., Kollman, C., Bird, K., Morgan, M., Sweeten, S., . . . Damaso, L. (2010). Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(3), 1060-1068. doi: jc.2009-1887 [pii]

10.1210/jc.2009-1887

McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Mancini, D., Lam, C., Woldeyohannes, H. O., Moon, S., . . . Kennedy, S. H. (2008). The relationship between childhood abuse and suicidality in adult bipolar disorder. *Violence and victims*, 23(3), 361-372.

McQuiller Williams, L., & Porter, J. L. (2014). The Relationship Between Child Maltreatment and Partner Violence Victimization and Perpetration Among College Students: Focus on Auditory Status and Gender. *J Interpers Violence*. doi: 10.1177/0886260514552443

Meyer, U. (2011). Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 25(8), 1507-1518. doi: S0889-1591(11)00193-0 [pii]

10.1016/j.bbi.2011.05.014

Midei, A. J., Matthews, K. A., & Bromberger, J. T. (2010). Childhood abuse is associated with adiposity in midlife women: possible pathways through trait anger and reproductive hormones. *Psychosomatic medicine*, 72(2), 215-223. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181cb5c24

Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, *65*(9), 732-741. doi: S0006-3223(08)01532-1 [pii]

10.1016/j.biopsych.2008.11.029

Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull*, *137*(6), 959-997. doi: 10.1037/a0024768

Mukhopadhyay, S., Mondal, S. A., Kumar, M., & Dutta, D. (2014). Pro-inflammatory and anti-inflammatory attributes of fetuin-A: a novel hepatokine: modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome. *Endocr Pract*, 1-18. doi: 10.4158/EP14421.RA

Newton, K., & Dixit, V. M. (2012). Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *4*(3). doi: 10.1101/cshperspect.a006049

a006049 [pii]

cshperspect.a006049 [pii]

Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*, *163*(9), 1630-1633. doi: 163/9/1630 [pii]

10.1176/appi.ajp.163.9.1630

Penza, K. M., Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2003). Neurobiological effects of childhood abuse: implications for the pathophysiology of depression and anxiety. *Arch Womens Ment Health*, *6*(1), 15-22. doi: 10.1007/s00737-002-0159-x

Pervanidou, P., Kolaitis, G., Charitaki, S., Margeli, A., Ferentinos, S., Bakoula, C., . . . Chrousos, G. P. (2007). Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(8-10), 991-999. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.07.001

Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*, *160*(9), 1554-1565.

Raison, C. L., & Miller, A. H. (2011). Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*, *13*(6), 467-475. doi: 10.1007/s11920-011-0232-0

Ransohoff, R. M., & Brown, M. A. (2012). Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*, *122*(4), 1164-1171. doi: 10.1172/JCI58644

58644 [pii]

Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*, *48*(8), 755-765. doi: S0006-3223(00)00971-9 [pii]

Simon, N. M., McNamara, K., Chow, C. W., Maser, R. S., Papakostas, G. I., Pollack, M. H., . . . Wong, K. K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, *18*(3), 230-233. doi: S0924-977X(07)00128-9 [pii]

10.1016/j.euroneuro.2007.06.004

Slopen, N., Koenen, K. C., & Kubzansky, L. D. (2012). Childhood adversity and immune and inflammatory biomarkers associated with cardiovascular risk in youth: a systematic review. *Brain Behav Immun*, *26*(2), 239-250. doi: 10.1016/j.bbi.2011.11.003

Slopen, N., Koenen, K. C., & Kubzansky, L. D. (2014). Cumulative adversity in childhood and emergent risk factors for long-term health. *J Pediatr*, *164*(3), 631-638.e631-632. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.003

Soczynska, J. K., Kennedy, S. H., Woldeyohannes, H. O., Liauw, S. S., Alsuwaidan, M., Yim, C. Y., & McIntyre, R. S. (2011). Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med*, *13*(2), 93-116. doi: 10.1007/s12017-010-8140-8

- Stam, R. (2007). PTSD and stress sensitisation: a tale of brain and body Part 2: animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 31(4), 558-584. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.01.001
- Sutherland, A. G., Alexander, D. A., & Hutchison, J. D. (2003). Disturbance of pro-inflammatory cytokines in post-traumatic psychopathology. *Cytokine*, 24(5), 219-225.
- Thomas, C., Hypponen, E., & Power, C. (2008). Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics*, 121(5), e1240-1249. doi: 10.1542/peds.2007-2403
- Tyrka, A. R., Price, L. H., Gelernter, J., Schepker, C., Anderson, G. M., & Carpenter, L. L. (2009). Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biol Psychiatry*, 66(7), 681-685. doi: S0006-3223(09)00634-9 [pii]
10.1016/j.biopsych.2009.05.012
- Von Korff, M., Alonso, J., Ormel, J., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., Fleiz, C., . . . Uda, H. (2009). Childhood psychosocial stressors and adult onset arthritis: broad spectrum risk factors and allostatic load. *Pain*, 143(1-2), 76-83. doi: 10.1016/j.pain.2009.01.034
- Wang, Q., Zhai, X., Chen, X., Lu, J., Zhang, Y., & Huang, Q. (2014). Dysregulation of circulating CD4+CXCR5+ T cells in type 2 diabetes mellitus. *APMIS*. doi: 10.1111/apm.12330
- Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*, 531(1-2), 225-231. doi: 0006-8993(90)90778-A [pii]
- Zalcman, S., Green-Johnson, J. M., Murray, L., Nance, D. M., Dyck, D., Anisman, H., & Greenberg, A. H. (1994). Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain research*, 643(1-2), 40-49.
- Zhao, S. J., Guo, C. N., Wang, M. Q., Chen, W. J., & Zhao, Y. B. (2012). Serum levels of inflammation factors and cognitive performance in amnesic mild cognitive

impairment: a Chinese clinical study. *Cytokine*, 57(2), 221-225. doi: S1043-4666(11)00816-7 [pii]

10.1016/j.cyto.2011.11.006

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese buscou formas inovadoras, comparando com a literatura disponível, de estudar aspectos relacionados ao Eixo HPA e à resposta imunológica em indivíduos vítimas de MTI. Acreditamos que a escolha pelo grupo de adolescentes, selecionados a partir de uma amostra populacional, não clínica, se mostrou acertada para afastar alguns potenciais efeitos confundidores da associação entre o estresse pretendido a ser estudado (MTI) e os desfechos fisiológicos detectados.

De fato, desde que a maioria dos sujeitos estudados, em trabalhos que tentam relacionar MTI ao Eixo HPA (Carpenter, Shattuck, Tyrka, Geraciotti, & Price, 2011) e variáveis imunológicas (Coelho, Viola, Walss-Bass, Brietzke, & Grassi-Oliveira, 2014) são adultos, é de se imaginar que o fator temporal desde o evento até a medida influencie nos seus resultados.

Dentro dessa população, esse foi o primeiro trabalho a avaliar o estado de ativação imunológica em adolescentes vítimas de MTI sem pertencer a algum grupo clínico. Da mesma forma, foi o primeiro a avaliar a associação entre MTI com cortisol capilar e copeptina nessa população.

Da mesma forma, a escolha por métodos alternativos de avaliação do Eixo HPA também buscou alguma característica de inovação. A escolha pelo cortisol capilar e copeptina foi uma tentativa de fugir do principal viés encontrado na análise da ativação do eixo através de medidas séricas e salivares: a característica, dessas medidas, de fazer uma avaliação momentânea e transversal da sua atividade, sujeito a vieses do estado atual daquele sujeito.

Pelo contrário, ambas as medidas utilizadas, cortisol capilar e copeptina, traduzem uma forma de medida mais estável e menos sujeitas a variações e picos agudos de ativação do Eixo HPA, fornecendo conclusões mais fidedignas (Davenport, Tiefenbacher, Lutz, Novak, & Meyer, 2006; Ito et al., 2005; Katan et al.,

2008; Katan, Muller, & Christ-Crain, 2008; Kirschbaum, Tietze, Skoluda, & Dettenborn, 2009; Russell, Koren, Rieder, & Van Uum, 2011; Sauv e, Koren, Walsh, Tokmakejian, & Van Uum, 2007).

Nos estudos apresentados, algumas nossas hipóteses foram confirmadas. No primeiro estudo, encontramos um perfil diferenciado de ativa o imunológica em adolescentes vítimas de MTI, com diminui o dos níveis da maioria das citocinas estudadas (IFN- , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10), a exce o de IL-17A. A ciência dessas altera es podem auxiliar no estudo da hipótese de que a resposta imunológica tenha um papel importante como mecanismo mediador entre MTI e desfechos clínicos negativos.

O segundo estudo mostrou um padrão de hiperativa o do Eixo HPA nos adolescentes com história de MTI, caracterizado por eleva o do cortisol capilar nos últimos três meses. Outro dado interessante   que o cortisol plasmático basal não apresentou diferença entre os grupos. Foi possível concluir a importância de se usar uma medida longitudinal e estável dos produtos do Eixo HPA para avaliar as altera es possíveis nesses mecanismos.

No terceiro estudo, procuramos explorar o papel da copeptina como marcador da atividade do Eixo HPA. Não observamos diferenças entre os grupos para copeptina plasmática, e hipotetizamos um perfil de marca o clínica, sugerindo seu estudo como biomarcador de desfechos psicopatológicos.

Além do que já foi discutido em cada estudo,   interessante analisar os resultados em conjunto. O perfil de supressão da resposta imunológica encontrada nos adolescentes vítimas de maus-tratos talvez possa ser explicada por um mecanismo compensatório que tem o Eixo HPA como ator principal. De fato, várias citocinas tem sua produ o inibida pela presença de níveis elevados de glicocorticoides (Galon et al., 2002; Hu, Pace, & Miller, 2009; Mozo et al., 1998; Steer, Kroeger, Abraham, & Joyce, 2000; Theiss-Suennemann et al., 2014), o que foi encontrado nessa mesma amostra.

Essa inter-relação merece ser mais estudada, em seus possíveis efeitos diretos e indiretos nos vários sistemas bioquímicos e tecidos humanos envolvidos na resposta ao estresse (Gądek-Michalska, Tadeusz, Rachwalska, & Bugajski, 2013; Slavish, Graham-Engeland, Smyth, & Engeland, 2014) e preditores de desfechos clínicos (Miller, Lee, & Lumeng, 2014; Powell, Tarr, & Sheridan, 2013; Uitz, Bahadori, McCarty, & Moghadasian, 2014) e psicopatológicos (Barbosa, Bauer, Machado-Vieira, & Teixeira, 2014; Barbosa et al., 2012; Song & Wang, 2011). Tal correlação não foi possível ser feita nesse estudo pelo reduzido número de participantes.

Por fim, cabem alguns comentários sobre o verdadeiro fim dessa tese: o estudo dos maus-tratos na infância. Embora as taxas de prevalência de maus-tratos sejam nem sempre muito precisas, ainda mais no Brasil, sabe-se que apenas de 5 a 8% dessas crianças procuram algum serviço de proteção (MacMillan, Jamieson, & Walsh, 2003), havendo uma enorme disparidade entre as estatísticas oficiais e estudos comunitários. Apesar da presumida queda na sua frequência (Gilbert et al., 2009), estudos comunitários mostram que de 5 a 35% das crianças sofrem alguma espécie de abuso físico (Woodman et al., 2008), 10,3% abuso emocional (Finkelhor, Ormrod, Turner, & Hamby, 2005), 1 a 10% abuso sexual, e de 6 a 11,8% negligência (May-Chahal & Cawson, 2005).

As consequências de longo prazo para a exposição a esses eventos, além dos transtornos mentais e doenças clínicas, previamente citadas, são múltiplas, e se destacam:

- Prejuízo no desenvolvimento educacional (Jonson-Reid, Drake, Kim, Porterfield, & Han, 2004; Lansford et al., 2002).
- Diminuição na produtividade econômica, com maior frequência de desemprego e subempregos (C. Widom, 1998).
- Comportamento sexual de risco, como por exemplo a prática, mesmo precoce, de prostituição, exposição e contágio por doenças sexualmente transmissíveis (como HIV), e gravidez precoce (Lansford et al., 2007; Mullen, Martin, Anderson, Romans, & Herbison, 1996; Wilson & Widom, 2008).

- Comportamento violento e criminoso, na adolescência e idade adulta (Lewis et al., 2007; Maas, Herrenkohl, & Sousa, 2008; C. S. Widom, 1989).

Como visto, a urgência de estudos nesse campo não vem apenas como necessidade de entendimento sobre padrões de fisiotoxicidade envolvidos na etiologia, perpetuação e desfecho de transtornos mentais ou doenças clínicas. Compreender o impacto dos maus-tratos na infância é adquirir substrato para o desenvolvimento de ferramentas (clínicas ou de suporte psicossocial) para atuar nessa verdadeira janela de vulnerabilidade para desfechos negativos.

Em resumo, essa tese evidenciou padrões alterados de funcionamento do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal e de resposta imunológica em adolescentes vítimas de maus-tratos durante a infância, trazendo formas alternativas e mais ecológicas de medida de biomarcadores (cortisol capilar e copeptina), buscando contribuir para a construção de conhecimento e para o entendimento do fenômeno.

2.1. Referências

- Barbosa, I. G., Bauer, M. E., Machado-Vieira, R., & Teixeira, A. L. (2014). Cytokines in Bipolar Disorder: Paving the Way for Neuroprogression. *Neural Plast*, 2014, 360481. doi: 10.1155/2014/360481
- Barbosa, I. G., Rocha, N. P., Bauer, M. E., de Miranda, A. S., Huguet, R. B., Reis, H. J., . . . Teixeira, A. L. (2012). Chemokines in bipolar disorder: Trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi: 10.1007/s00406-012-0327-6
- Carpenter, L. L., Shattuck, T. T., Tyrka, A. R., Geraciotti, T. D., & Price, L. H. (2011). Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(1), 367-375. doi: 10.1007/s00213-010-2007-4
- Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 129(3), 180-192. doi: 10.1111/acps.12217
- Davenport, M. D., Tiefenbacher, S., Lutz, C. K., Novak, M. A., & Meyer, J. S. (2006). Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen Comp Endocrinol*, 147(3), 255-261. doi: S0016-6480(06)00019-0 [pii] 10.1016/j.ygcen.2006.01.005
- Finkelhor, D., Ormrod, R., Turner, H., & Hamby, S. L. (2005). The victimization of children and youth: a comprehensive, national survey. *Child Maltreat*, 10(1), 5-25. doi: 10.1177/1077559504271287
- Galon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., . . . Bornstein, S. R. (2002). Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*, 16(1), 61-71. doi: 10.1096/fj.01-0245com
- Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2009). Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet*, 373(9657), 68-81. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61706-7

Gądek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., & Bugajski, J. (2013). Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep*, *65*(6), 1655-1662.

Hu, F., Pace, T. W., & Miller, A. H. (2009). Interferon-alpha inhibits glucocorticoid receptor-mediated gene transcription via STAT5 activation in mouse HT22 cells. *Brain Behav Immun*, *23*(4), 455-463. doi: S0889-1591(09)00003-8 [pii] 10.1016/j.bbi.2009.01.001

Ito, N., Ito, T., Kromminga, A., Bettermann, A., Takigawa, M., Kees, F., . . . Paus, R. (2005). Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J*, *19*(10), 1332-1334. doi: 04-1968fje [pii]

10.1096/fj.04-1968fje

Jonson-Reid, M., Drake, B., Kim, J., Porterfield, S., & Han, L. (2004). A prospective analysis of the relationship between reported child maltreatment and special education eligibility among poor children. *Child Maltreat*, *9*(4), 382-394. doi: 10.1177/1077559504269192

Katan, M., Morgenthaler, N., Widmer, I., Puder, J. J., Konig, C., Muller, B., & Christ-Crain, M. (2008). Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett*, *29*(3), 341-346. doi: NEL290308A04 [pii]

Katan, M., Muller, B., & Christ-Crain, M. (2008). Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care*, *12*(2), 117. doi: cc6799 [pii] 10.1186/cc6799

Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(1), 32-37. doi: S0306-4530(08)00214-X [pii] 10.1016/j.psyneuen.2008.08.024

Lansford, J. E., Dodge, K. A., Pettit, G. S., Bates, J. E., Crozier, J., & Kaplow, J. (2002). A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical

maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156(8), 824-830.

Lansford, J. E., Miller-Johnson, S., Berlin, L. J., Dodge, K. A., Bates, J. E., & Pettit, G. S. (2007). Early physical abuse and later violent delinquency: a prospective longitudinal study. *Child Maltreat*, 12(3), 233-245. doi: 10.1177/1077559507301841

Lewis, T., Leeb, R., Kotch, J., Smith, J., Thompson, R., Black, M. M., . . . Coyne-Beasley, T. (2007). Maltreatment history and weapon carrying among early adolescents. *Child Maltreat*, 12(3), 259-268. doi: 10.1177/1077559507303402

Maas, C., Herrenkohl, T. I., & Sousa, C. (2008). Review of research on child maltreatment and violence in youth. *Trauma Violence Abuse*, 9(1), 56-67. doi: 10.1177/1524838007311105

MacMillan, H. L., Jamieson, E., & Walsh, C. A. (2003). Reported contact with child protection services among those reporting child physical and sexual abuse: results from a community survey. *Child Abuse Negl*, 27(12), 1397-1408.

May-Chahal, C., & Cawson, P. (2005). Measuring child maltreatment in the United Kingdom: a study of the prevalence of child abuse and neglect. *Child Abuse Negl*, 29(9), 969-984. doi: 10.1016/j.chiabu.2004.05.009

Miller, A. L., Lee, H. J., & Lumeng, J. C. (2014). Obesity-associated biomarkers and executive function in children. *Pediatr Res*. doi: 10.1038/pr.2014.158

Mozo, L., Gayo, A., Suárez, A., Rivas, D., Zamorano, J., & Gutiérrez, C. (1998). Glucocorticoids inhibit IL-4 and mitogen-induced IL-4R alpha chain expression by different posttranscriptional mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 102(6 Pt 1), 968-976.

Mullen, P. E., Martin, J. L., Anderson, J. C., Romans, S. E., & Herbison, G. P. (1996). The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl*, 20(1), 7-21.

Powell, N. D., Tarr, A. J., & Sheridan, J. F. (2013). Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S41-47. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.015

Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. (2011). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*. doi: S0306-4530(11)00279-4 [pii]

10.1016/j.psyneuen.2011.09.009

Sauvé, B., Koren, G., Walsh, G., Tokmakejian, S., & Van Uum, S. H. (2007). Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Invest Med*, 30(5), E183-191.

Slavish, D. C., Graham-Engeland, J. E., Smyth, J. M., & Engeland, C. G. (2014). Salivary markers of inflammation in response to acute stress. *Brain Behav Immun*. doi: 10.1016/j.bbi.2014.08.008

Song, C., & Wang, H. (2011). Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 760-768. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.020

Steer, J. H., Kroeger, K. M., Abraham, L. J., & Joyce, D. A. (2000). Glucocorticoids suppress tumor necrosis factor-alpha expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF-kappa B and c-Jun-activating transcription factor-2 binding sites in the promoter. *J Biol Chem*, 275(24), 18432-18440. doi: 10.1074/jbc.M906304199

Theiss-Suennemann, J., Jörß, K., Messmann, J. J., Reichardt, S. D., Montes-Cobos, E., Lühder, F., . . . Reichardt, H. M. (2014). Glucocorticoids attenuate acute graft-versus-host disease by suppressing the cytotoxic capacity of CD8(+) T cells. *J Pathol*. doi: 10.1002/path.4475

Uitz, E., Bahadori, B., McCarty, M. F., & Moghadasian, M. H. (2014). Practical strategies for modulating foam cell formation and behavior. *World J Clin Cases*, 2(10), 497-506. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.497

Widom, C. (1998). Childhood victimization: early adversity and subsequent psychopathology. In B. Dohrenwend (Ed.), *Adversity, stress, and psychopathology* (pp. 81-95). New York: Oxford University Press.

Widom, C. S. (1989). The cycle of violence. *Science*, 244(4901), 160-166.

Wilson, H. W., & Widom, C. S. (2008). An examination of risky sexual behavior and HIV in victims of child abuse and neglect: a 30-year follow-up. *Health Psychol, 27*(2), 149-158. doi: 10.1037/0278-6133.27.2.149

Woodman, J., Pitt, M., Wentz, R., Taylor, B., Hodes, D., & Gilbert, R. E. (2008). Performance of screening tests for child physical abuse in accident and emergency departments. *Health Technol Assess, 12*(33), iii, xi-xiii 1-95.

ANEXO A

Documento Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-037/12

Porto Alegre, 06 de janeiro de 2012.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05658 intitulado "**Estudo de coorte sobre alto risco ambiental para transtornos de humor na adolescência: sistema imunoendócrino, modulação genética e neurocognição (eTOX)**".

Salientamos que seu estudo será encaminhado à CONEP e somente poderá ser iniciado após parecer aprobatório da mesma.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Rodrigo Grassi de Oliveira
FAPSI
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prpg/cep