

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

**COPEPTINA COMO MARCADOR DE ESTRESSE EM CRIANÇAS  
VÍTIMAS DE MAUS-TRATOS**

**ROBERTA PAULA SCHELL COELHO**

**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  
Novembro, 2014**

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

**COPEPTINA COMO MARCADOR DE ESTRESSE EM CRIANÇAS  
VÍTIMAS DE MAUS-TRATOS**

**ROBERTA PAULA SCHELL COELHO**

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO GRASSI DE OLIVEIRA

COORIENTADOR: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> ELISA BRIETZKE

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**  
**Novembro, 2014**

## **Catálogo na Publicação**

C672c Coelho, Roberta Paula Schell

**Copeptina como marcador de estresse em crianças vítimas de maus-tratos / Roberta Paula Schell Coelho. – Porto Alegre, 2014.**

**129 f.**

Tese (Doutorado em Psicologia) – Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira

1. Estresse (Psicologia). 2. Crianças – Maus-Tratos.  
3. Psicobiologia. 4. Psicologia. I. Oliveira, Rodrigo Grassi de.  
II. Título.

**CDD 155.234**

**Bibliotecária Responsável: Salete Maria Sartori, CRB 10/1363**

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

**COPEPTINA COMO MARCADOR DE ESTRESSE EM CRIANÇAS  
VÍTIMAS DE MAUS-TRATOS**

**ROBERTA PAULA SCHELL COELHO**

COMISSÃO EXAMINADORA:

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Márcia Kauer-Santana**

Programa de Pós Graduação em Psiquiatria  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariana Gonçalves Boeckel**

Programa de Pós Graduação em Psicologia  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Consuelo Walss-Bass PhD**

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences  
The University of Texas at Houston

**Porto Alegre**

**Novembro, 2014**

## AGRADECIMENTOS

Gratidão é, para mim, uma das mais importantes virtudes que alguém pode ter.

Tenho muito o que e muitos a quem agradecer por ter chegado até o final dessa etapa que é o término do doutorado. Certamente não conseguirei nomear a todos que eu gostaria, mas tentarei ser o mais leal que me cabe.

Agradeço minha família, pelo que sou e por me instigarem a fazer ciência desde tão cedo.

Agradeço ao meu orientador Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira pela oportunidade e confiança ao longo dessa trajetória acadêmica de quase 5 anos, rendendo-nos meu título de mestrado, meu doutorado, artigos em revistas de bom impacto científico, supervisões, risadas, madrugadas, discussões, parceria, entre outros.

Agradeço a minha co-orientadora Dra. Elisa Brietzke pela exigência e por me fazer acreditar que pesquisa e excelência andam juntas.

Agradeço o Programa de Pós-Graduação em Psicologia pelo apoio à produção de conhecimento e à CAPES pelos auxílio, pela concessão da bolsa no Programa Institucional de Bolsas de Doutorado Sanduíche no Exterior – PDSE.

Agradeço à Consuelo Walss-Bass, minha estimada supervisora do estágio doutoral realizado na University of Texas, no Health Science Center em San Antonio. Agradeço à ela pela calorosa receptividade, pelo cuidado e aprendizado. Agradeço à ela por confiar-me seus experimentos e laboratório durante os doze meses em que estive no exterior.

Agradeço o apoio emocional e científico de pessoas muito especiais que o Texas me proporcionou: Alfeu Zanotto, Jussara Pisoni, Márcia Santos, Patrícia Araújo, Priscila Cirillo, Marcelo Nogueira, Celina Valdez, Diego Escobar, Marlon Quiñones, Madelaine Paredes, Richard, Linda e Sara Ludueña. Eles fizeram com que minha estada em San Antonio fosse inesquecível.

Gostaria de fazer um agradecimento diferenciado para uma grande amiga que o estágio realizado no Texas trouxe de volta para o meu convívio científico: Renata Maria Soares Terra. Renata é farmacêutica e estava fazendo seu estágio pós-doutoral no SCRIPPS Reasearch em San Diego na mesma época em que estive em San Antonio. Nunca em um milhão de anos poderíamos pensar que dividiríamos

uma bancada de laboratório, 20 anos de amizade, escolhas de carreira diferentes e lá estávamos, pipetando juntas um experimento de expressão gênica. Agradeço a ela pela amizade que já engloba tudo o que ela faz por mim.

Agradeço aos colegas e amigos do GNCD pela parceria: Aline Ferreira, Priscila Oliveira, Ledo Daruy Filho, Tatiana De Nardi, Thiago Viola, Bruno Kluwe-Schiavon, Breno Vieira, Anelise Renner, Júlia Molina, Luis Eduardo Wearick, Saulo Gantes.

Agradeço aos meus amigos pelo orgulho e compreensão das minhas muitas ausências: Alice Motta, Cláudia Tonon, Caroline Basso, Clarissa Paim, Deise Schroeter, Erika Leonardo de Souza, Família Londero, Ingrid Francke, Janaína Carvalho, Juliana Cestari, Karine Muller, Letícia Krueel, Mariane Cadore, Mariana Lima, Maria Piedad Rangel Meneses, Sibebe Faller ...

Agradeço as minhas amigas-colegas-tutoras-guias que admiro e que são imprescindíveis no meu percurso: Silzá Tramontina, Heloisa Kaefer, Luisa Gomes Souto, Sílvia Martins e Flávia Azambuja.

Agradeço à toda equipe do Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD) aqui representados pelos profissionais: Dr. Giovanni Salum, Dr. Luis Augusto Rohde, Dr. Eurípedes Constantino Miguel, Dr. Rodrigo Affonseca Bressan por tornarem essa pesquisa possível.

Agradeço especialmente ao talento e boa vontade da nossa coletadora de sangue, Carmén Pinheiro, e também as crianças participantes e suas famílias que confiaram no nosso empenho e trabalho durante inúmeros domingos em prol da Ciência.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Estudos têm mostrado que os maus-tratos na infância (MTI) podem ser considerados um dos tipos mais graves e crônicos de estresse. Embora as pesquisas vêm referindo os MTI como um fator de risco para diversas patologias, ainda carecem estudos sobre a psicobiologia e biomarcadores relacionados aos MTI. **OBJETIVO:** Investigar biomarcadores, especialmente a copeptina, e características comportamentais associados com história de MTI. **MÉTODO:** A presente tese é composta por três estudos. O primeiro estudo aborda uma revisão sobre a neurobiologia dos MTI. O segundo estudo apresentou a revisão sistemática da literatura acerca da associação entre história de MTI e marcadores inflamatórios na vida adulta. O terceiro estudo investigou níveis séricos de copeptina em crianças com e sem história de MTI. **RESULTADOS:** O primeiro estudo aponta que os MTI estão associados à um aumento na resposta autonômica do estresse e na reprogramação de sinalização dos glicocorticóides, reverberando assim uma capacidade exagerada das respostas imunológicas e de estresse. Destacam-se as evidências das associações existentes entre os MTI e as anormalidades no sistema imunoendocrinológico. Esse estudo também salienta o impacto dos MTI como dependente das interações gene-ambiente que modularão a cascata neurobiológica conectada aos fatores de vulnerabilidade e resiliência de cada indivíduo. No segundo estudo foram sistematicamente analisados artigos sobre o tema, demonstrando que história de MTI está associada com um aumento nos níveis de proteína C-reativa, fibrinogênio e citocinas pró-inflamatórias. Os resultados sugerem que a presença de histórico de MTI está relacionado a um estado crônico inflamatório na vida adulta, independente da presença de comorbidades clínicas psiquiátricas. O terceiro estudo evidenciou que histórico de MTI está associado com a elevação dos níveis séricos de copeptina, independentemente da idade, sexo e sintomas psiquiátricos. Além disso, a copeptina pode ser considerada um novo e promissor biomarcador em crianças com história de MTI. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Considerando estudos prévios acerca de marcadores biológicos e MTI, esta tese vem corroborar sua importância na apresentação de resultados inovadores e promissores para a literatura. Esta tese apresenta um novo e potencial marcador biológico associado a história de MTI: a copeptina; além de reiterar a presença de alterações neuroimunoendocrinológicas em sujeitos com história de MTI. Dentre as pesquisas já realizadas, observa-se sistematicamente que os MTI impactam na saúde física e

mental do indivíduo, por vezes potencializando o risco de desenvolvimento e piora no curso de inúmeras doenças. Portanto, é de extrema relevância o avanço da ciência em direção a um entendimento melhor integrado desses mecanismos biológicos que se mostram também respondentes ao ambiente.

**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:** Studies have shown that childhood maltreatment (CM) can be considered one of the most serious and chronic types of psychological stress. Although researches have reported CM as a risk factor for many diseases, studies about CM biomarkers remains underexplored. **OBJECTIVE:** Verify the association between CM and biomarkers, specially copeptin, and behavioral changes. **METHOD:** This dissertation consists of three studies. The first study is a review of CM neurobiology. The second study presented a systematic review regarding the correlation between childhood maltreatment and inflammatory markers in adulthood. The third study investigated serum copeptin levels in children with and without history of CM. **RESULTS:** The first study highlights the impact of CM as being a gene-environment interaction resultant that seems to modulate the neurobiological cascade connected to vulnerabilities and resilience of each individual. Survivors of CM can exhibit alterations in several physiological systems, including the immune, endocrine, cardiovascular, behavioral, and central nervous systems. Childhood trauma is associated with increased autonomic stress responses and reprogramming of glucocorticoid signaling, thus contributing to exaggerated stress and immune responsiveness. There is strong evidence of the association between CM and abnormalities in the immunoendocrine system. In the systematic review study we analyzed 19 articles about the topic. Studies showed that a history of CM was associated with increased levels of C-reactive protein, fibrinogen and pro-inflammatory cytokines. CM seems to be related with a chronic inflammatory state independent of clinical comorbidities. The third study demonstrated that CM is correlated to increased copeptin serum levels and it is non-related to age, sex and psychopathology symptoms. Furthermore, the copeptin can be considered a promising novel biomarker in CM. **CONCLUSIONS:** The present thesis presents new and promising data regarding biological markers and CM that corroborates with the current literature findings. The data shown here introduces copeptin as a new potential biomarker associated to CM. This thesis also reinforces the presence of neuro-immune-endocrine alterations in individuals presenting CM history. The literature shows CM systematically impacts the physical and mental health, potentializing the development and complications risks of many other diseases. So, it is of extreme importance to investigate these biological mechanisms that seems to be correlated to environmental factors.

**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.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>04</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>06</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>08</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE SIGLAS.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>ARTIGO 1. Neurobiology of Child Maltreatment.....</b>	<b>34</b>
<b>ARTIGO 2. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review.....</b>	<b>69</b>
<b>ARTIGO 3. Serum Copeptin in Children Exposed to Maltreatment .....</b>	<b>100</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>114</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>Anexo A. Documento aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>123</b>
<b>Anexo B. Primeira página do Artigo 2 publicado.....</b>	<b>126</b>

## LISTA DE FIGURAS

### INTRODUÇÃO

Figura 1. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA).....	19
Figura 2. Produção e processamento da pro-AVP no hipotálamo e mecanismos de liberação para a pituitária .....	22
Figura 3. Desenho do peptídeo 164-amino precursor-preprovasopressina.....	22

### ARTIGO 1. Neurobiology of Child Maltreatment

Figura 1. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis .....	40
Figura 2. Interactions of Early Life Stress and HPA axis sensitivity.....	45
Figura 3. Neurobiological effects of child maltreatment.....	55

### ARTIGO 2. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review

Figura 1. Flow chart of method.....	74
Figura 2. Effects of childhood maltreatment on the most studied Inflammatory mediators.....	87

### ARTIGO 3. Serum Copeptin in Children Exposed to Maltreatment

Figura 1. Sample chart.....	103
Figura 2. ANCOVA of Serum Copeptin in Children Exposed to Maltreatment.....	107

## LISTA DE TABELAS

### **ARTIGO 1. Neurobiology of Child Maltreatment**

Tabela 1. Physiological Systems and Mediators in Four Ranges of Allostasis, Allostatic Overload, and Homeostatic Failure .....	38
Tabela 2. Glucocorticoid Activity .....	41
Tabela 3. Brain and Behavioral Effects of Cytokines.....	47

### **ARTIGO 2. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review**

Tabela 1. Methodological characteristics of selected studies.....	75
Tabela 2. Pondered results of selected studies.....	86

### **ARTIGO 3. Serum Copeptin in Children Exposed to Maltreatment**

Tabela 1. Clinical and demographic variables.....	106
---	-----

## LISTA DE SIGLAS

ABEP Associação Brasileira de Estudos Populacionais  
ACTH Hormônio Adrenocorticotrófico  
AGE Adaptação Geral ao Estresse  
AgRP *Agouti-Related Protein*  
ANOVA Análise de Variância  
ANCOVA Análise de Covariância  
AVP Vasopressina  
b-FGF *Basic Fibroblast Growth Factor*  
BDNF *Brain-Derived Neurotrophic Factor*  
BMI *Body Mass Index*  
BTC *Betacellulin*  
CBCL *Child Behavior Checklist*  
CM *Childhood Maltreatment*  
CNS *Central Nervous System*  
CRH *Corticotropin Releasing Hormone*  
CRP *C-reactive protein*  
CTQ *Childhood Trauma Questionnaire*  
C-TQ *Cysteine Tryptophylquinone*  
DAMPs *Danger-Associated Molecular Pattern Detectors*  
ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*  
ELS *Early Life Stress*  
ETI *Early Trauma Inventory*  
GITR-L *Glucocorticoid-Induced Tumor Necrosis Factor-Ligand*  
GNCD Grupo Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento  
GR Glicocorticóide receptor  
HPA Hipotálamo-Pituitária-Adrenal  
IL Interleucina  
INF Interferon  
INPD Instituto Nacional da Psiquiatria do Desenvolvimento  
I-TAC *Interferon Induced T Cell  $\alpha$  Chemoattractant*  
MAP *Mitogen-Activated Protein*

MDD *Major Depression Disorder*

MEC *Mucosa-associated Epithelial Chemokine*

MR *Mineralocorticoid Receptor*

MTI *Maus Tratos na Infância*

NCANDS *National Child Abuse and Neglect Data System*

PDSE *Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior*

PTSD *Posttraumatic Stress Disorder*

PUCRS *Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul*

RCT *Randomized Controlled Trial*

SD *Standard Deviation*

SE *Standard Error*

SES *Socioeconomic Status*

SPSS *Statistical Package for the Social Sciences*

TAT *Tyrosine Amino Transferase*

TECK *Thymus Expressed Chemokine*

TEPT *Transtorno de Estresse Pós-Traumático*

TrkB *Tyrosine Receptor Kinase*

TLRs *Toll-Like Receptors*

TNF *Tumor Necrosis Factor*

TSST *Trier Social Stress Test*

VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*

WHO *World Health Organization*

## 1. INTRODUÇÃO

No final do século XIX, os estudos em pediatria eram voltados para preocupações em nutrição, doenças infecciosas e morte prematura (Palfrey, Tonniges, Green, Richmond, 2005; Shonkoff & Garner, 2012). Em meados do século XX, apesar do avanço e eficácia das vacinas, antibióticos e cuidados com a higiene, ainda permanecia a dúvida sobre a etiologia de muitas doenças físicas na infância (Shonkoff & Garner, 2012). No final do século XX, a prática clínica pediátrica focou seus interesses nos transtornos do humor, uso de substâncias pelos pais, exposição a maus-tratos, adversidade precoce, entre outros (American Academy of Pediatrics, 2001). Atualmente, a ênfase na pediatria tem observado as experiências infantis nos desfechos clínicos, bem como os efeitos deletérios causados pelos maus-tratos ao longo de toda a vida (Danese & McEwen, 2012; Shirtcliff, Coe, & Pollak, 2009; Slopen, McLaughlin, Dunn, & Koenen, 2013).

Os maus-tratos podem ser considerados formas de traumatização precoce (Woon & Hedges, 2008), sendo um dos tipos mais graves e crônicos de estresse psicológico encontrado na infância (Scott, Smith & Ellis, 2012). Maus-tratos na infância (MTI) podem ser classificados em cinco tipos comumente reconhecidos: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência física e emocional (Bernstein, Fink, Handelsman, Foote, Lovejoy & Wenzel, 1994). Cichetti (2012) refere que maus-tratos ocorridos em etapas precoces da vida constituem um grave, se não o mais grave risco ambiental no desenvolvimento adaptativo e saudável das crianças.

Os MTI constituem um problema complexo que impacta drasticamente os indivíduos, famílias e até mesmo a sociedade (Cichetti, 2012). Os custos financeiros associados aos MTI envolvem a utilização de serviços de assistência social, do sistema judiciário, do sistema educacional, de tratamento para doenças físicas e mentais, de internação hospitalar, entre outros (Cicchetti, 2012; Cicchetti & Toth, 2003). Além disso, podem acontecer em todos os níveis socioeconômicos, embora a grande maioria das crianças maltratadas provenham de ambientes altamente empobrecidos e de baixa renda, se caracterizados predominantemente por



situações de privação de necessidades básicas (Sedlak et al., 2010; Shonkoff, Boyce & McEwen, 2009).

Com relação à prevalência de maus-tratos, um relatório anual de dados do *National Child Abuse and Neglect Data System* (NCANDS) de Washington, referente ao ano de 2006, revelou que 3,3 milhões de denúncias de abuso e negligência foram feitas para os centros de proteção à criança nos Estados Unidos (Children's Bureau, Administration of Children, Youth, and Families, 2006). Dentre essas denúncias, aproximadamente um milhão de casos foram confirmados, dos quais 64,2% eram vítimas de negligência, 16,0% foram abusados fisicamente, 8,8% foram vítimas de abuso sexual e 6,6% foram maltratados emocionalmente ou psicologicamente (Children's Bureau, Administration of Children, Youth, and Families, 2006). Na América Latina e no Caribe, diariamente 228 crianças e adolescentes são exploradas sexualmente (UNICEF, 2008). Dados provenientes de vários países da América Latina e do Caribe demonstram que entre 70 e 80% das vítimas de abuso sexual são meninas (UNICEF, 2008). Em 75% dos casos de abuso, os abusadores eram parentes das vítimas e 50% viviam sob o mesmo teto que elas (UNICEF, 2008). No Brasil, os números oficiais da prevalência de MTI são escassos (Faleiros, Matias & Bazon, 2009). Mesmo existindo a implantação da ficha de notificação compulsória dos casos de maus-tratos, ainda muitos dos casos não chegam nem mesmo a serem notificados. Porém, encontrou-se um estudo realizado nas Secretarias Municipal e Estadual de Saúde do Rio de Janeiro que revelou 1.061 casos de maus-tratos notificados no Estado (SES-RJ, 2001), entre o período de julho de 1999 a agosto de 2000 (Gomes, Deslandes, Veiga, et al., 2002).

São crescentes as evidências na literatura apontando para o efeito deletério das experiências adversas na saúde do indivíduo. Abuso, negligência e violência familiar são descritos como condições tóxicas em que as crianças estão expostas ao estresse crônico, grave e prolongado, ocorrendo por diversas vezes na ausência de fatores de proteção (Shonkoff, Boyce, & McEwen, 2009). Pesquisas transversais e longitudinais revelam que a experiência de MTI propiciam um provável padrão de vulnerabilidade, marcado por um aumento da probabilidade de repetidas falhas nos processos desenvolvimentais, podendo assim criar uma cascata de desadaptação nos diferentes domínios neurobiológicos, sócio-emocional e cognitivo (Masten &

Cicchetti, 2010; McCrory, De Brito & Viding, 2010; Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008).

### **1.1 Neurobiologia de Resposta ao Estresse**

Partindo da ideia de que os MTI podem ser considerados um dos tipos mais graves e crônicos de estresse psicológico, iniciamos a busca pelo conhecimento dos estudiosos sobre a neurobiologia de resposta ao estresse.

Em 1914, Walter Cannon cunhou o termo “reação de luta ou fuga” para descrever a reação do indivíduo frente a um estímulo ameaçador e que é caracterizada por uma intensa resposta adrenérgica(Cannon, 1914). Em 1976, Hans Selye descreveu a adaptação geral ao estresse (AGE) em três fases, como um conjunto de mudanças que o organismo experimenta para reagir a uma ameaça real ou percebida (Selye,1976). A primeira fase seria o reconhecimento do estressor e a ativação do sistema neuroendócrino, sendo assim um "alarme" para a reação de luta ou fuga. As glândulas adrenais produzem e liberam os hormônios do estresse, que aceleram o batimento cardíaco, dilatam as pupilas, aumentam a sudorese, elevam os níveis de açúcar no sangue, reduzem a digestão, contraem o baço e ocasiona uma imunossupressão (Bauer, 2002); na segunda fase, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é ativado para a reparação dos possíveis danos causados pela reação de alarme, prima pela manutenção da adaptação ao estresse necessário pelo organismo (“resistência/adaptação”); Porém, se há uma continuidade e cronicidade na exposição ao estresse, ocorrerá uma diminuição gradual dos recursos e então inicia a terceira fase, definida como “exaustão”. Durante a exaustão, o corpo apresenta dificuldade de manter-se funcionando normalmente, e conseqüentemente pode ocorrer uma descompensação de alguns sistemas, e assim desencadear o surgimento de diversas doenças associadas à condição estressante (Selye, 1976; Brietzke, Mansur, Soczynska, Powell, & McIntyre,2012).

Selye (1976) também observou a possibilidade das doenças serem resultantes de uma mal sucedida adaptação do organismo ao estresse, em vez de o estressor em si ser o causador dessa doença. De acordo com o paradigma de Selye (1976), as doenças psicossomáticas, alergias, respostas imunológicas e reações

inflamatórias excessivas poderiam ser entendidas como falhas na resposta ao estresse.

Na trajetória de evolução dos estudos acerca de resposta ao estresse, as pesquisas mais recentes têm buscado apresentar o envolvimento do cérebro no processo de resposta ao estresse (Frodl & O'Keane, 2012; McEwen, 2012a). Além disso, os mediadores de resposta ao estresse, como o cortisol, tem sido consistentemente demonstrado envolvimento em diversas doenças; portanto, muitas doenças podem ser pensadas como distúrbios sensíveis ao estresse.

Partindo do entendimento de que o cérebro é o órgão central de resposta e de adaptação a qualquer estressor (Mc Ewen, 2012a), observa-se que a importância do cérebro em situações estressantes se deve a capacidade de perceber e identificar a ameaça e assim disparar as respostas fisiológicas e comportamentais de combate ao estressor (McEwen, 2012a; McEwen, 2012b; McEwen, 2008).

Para a resposta e adaptação ao estresse é ativado um sistema neuroendócrino envolvido na produção de cortisol, o hormônio recrutado em resposta a um estressor, pelas glândulas supra-renais (Frodl & O'Keane, 2012). O cortisol é um glicocorticóide que mobiliza a energia para atender as demandas dos desafios de vencer o estresse (de Kloet, Joels, Holboer, et al., 2005). O hormônio corticotrofina (CRH) é o principal peptídeo do cérebro envolvido na ativação do eixo HPA. Ele é liberado a partir do núcleo paraventricular do hipotálamo em resposta a estímulos somáticos, entre eles, a fome e a inflamação (Straub, Buttergereit, Cutolo, et al., 2011) de forma consistente a causar estimulação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e por consequência o cortisol (Frodl & O'Keane, 2012). Essa pode ser pensada como a resposta mais típica ao estresse, pois seria o resultado da ativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (ver Figura 1). Essa resposta é considerada adaptativa tendo em vista que os glicocorticóides facilitam a mobilização rápida de recursos biológicos que auxiliam na busca por ambientes mais protetivos.

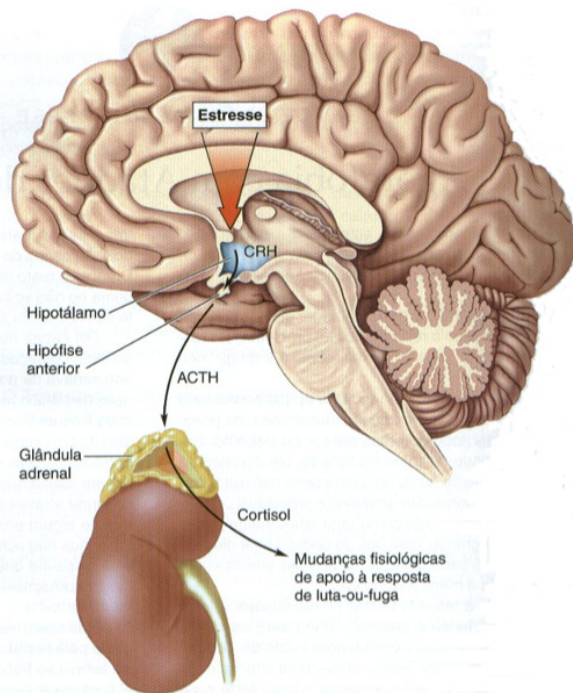


Figura 1. Eixo HPA: resposta conhecida como a mais típica ao estresse

No sistema imunológico, a exposição crônica ao estresse se mostra associada a elevação nos níveis de mediadores inflamatórios (Carpenter et al., 2007). Alguns autores defendem a ideia de que a crônica ou repetida estimulação do sistema nervoso simpático e parassimpático pela exposição crônica ao estresse seja um fator que propicia a elevação nos níveis de mediadores inflamatórios e uma progressiva diminuição da regulação de vias anti-inflamatórias (Gunnar & Quevedo, 2006; Raison & Miller, 2003). A exposição ao estresse crônico também tem sido associada a prejuízos nas células que mediam a imunidade adquirida (Danese & McEwen, 2012).

## 1.2 Marcadores de Estresse

### 1.2.1 Cortisol

O cortisol possivelmente seja o mais estudado e consolidado marcador para estresse crônico e agudo até o momento. No estresse agudo as respostas fisiológicas são entendidas através de um sentido adaptativo, no qual o organismo

induz uma rápida mobilização de energia para uma defesa imediata à percepção de um estressor agudo.

Já no estresse crônico estudos mostram um aumento da excitabilidade do eixo HPA e do sistema simpático-adrenomedular. No estresse crônico, as respostas de ACTH e cortisol são facilitadas e induzem a uma sensibilização na frequência de descargas do lócus cerúleo (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Na presença de estresse crônico observa-se alterações no núcleo paraventricular hipotalâmico, como o aumento da expressão de CRH, diminuição da sinalização e expressão de GR. Essas alterações parecem associar-se a desregulação da sensibilidade ao feedback negativo necessário na regulação do eixo HPA. O estresse está associado com uma maior sensibilidade central (Rohleder, Joksimovic, Wolf & Kirschbaum, 2004; Yehuda et al., 2006) e periférica (aan het Rot, Mathew, & Charney, 2009) ao cortisol em pacientes submetidos a eventos estressores. Acredita-se que alterações estruturais nos receptores de glicocorticóide (GR) possam ser a base da desregulação do eixo HPA observada em indivíduos com transtornos psiquiátricos (Grassi-Oliveira, Stein, Lopes, Teixeira, & Bauer, 2008; Machado-Vieira, Dietrich, Leke, Cereser, Zanatto, et al., 2007).

O cortisol é um potencial biomarcador de estresse crônico, no entanto, é necessário considerar as flutuações do ritmo circadiano, a variabilidade ao longo do dia, o fluxo e o pH salivar, a capacidade de ligações com a globulina, e as diversificadas formas técnicas de avaliação e armazenamento deste (Grassi-Oliveira, Pezzi, Daruy-Filho, et al., 2012). Os modelos de avaliação com medidas repetidas de cortisol, seja pelo soro, saliva e urina, acabam sendo dificultados, além de elevar o custo financeiro da avaliação.

### **1.2.2 Copeptina**

No intuito de contornar as dificuldades impostas pelos desafios metodológicos associados à investigação e interpretação dos níveis de cortisol, novos marcadores de estresse têm sido propostos, como as substâncias envolvidas na produção de vasopressina (AVP) (Katan & Christ-Crain, 2010).

A AVP é um dos hormônios hipotalâmicos envolvidos na ativação do eixo HPA, exercendo funções antidiuréticas e na regulação osmótica e cardiovascular do organismo (L'Abate, Wiegert, Struck, Wellmann, & Cannizzaro, 2013). Quando o eixo HPA é ativado frente a potenciais estressores, a AVP trafega em direção a hipófise anterior em conjunto com o CRH e por fim estimulam a liberação de ACTH (Katan, et al., 2008). Estudos com ratos demonstraram que a AVP potencializa as funções do CRH na regulação da secreção de ACTH, embora o CRH seja o principal fator de regulação de ACTH (Rivier & Vale, 1983; Rivier & Plotsky, 1986). Além disso, a AVP pode regular a produção de glicocorticóides e sua secreção através de função parácrina dentro da glândula adrenal (Minamino, Uehara, & Arimura, 1988). Todavia, a AVP é considerada um hormônio de difícil investigação, uma vez que é especialmente instável quando armazenada em temperatura ambiente, extremamente ligada às células plaquetárias, sendo dissipada no plasma em minutos (Preibisz, Sealey, Laragh, Cody, & Weksler, 1983; Robertson, Mahr, Athar, & Sinha, 1973).

A copeptina faz parte da molécula precursora da AVP e tem sido investigada como um novo marcador do funcionamento do eixo HPA (Katan & Christ-Crain, 2010). Podendo ser rapidamente e facilmente medida, a copeptina é estável em temperatura ambiente (persiste durante uma ou duas semanas) e pode manter-se na circulação durante dias após a retirada do plasma e meses se esse for congelado, em contraste à AVP (Katan, et al., 2008). Além disso, a copeptina não apresenta variações circadianas constantes, sugerindo que sua concentração é pouco influenciada pelo ciclo circadiano (Darzy, Dixit, Shalet, Morgenthaler, & Brabant, 2010). Estudos recentes tem demonstrado que os níveis plasmáticos e séricos de copeptina possuem uma forte associação com os níveis de AVP, sendo a copeptina um marcador sensível da liberação desse mediador (Morgenthaler, Struck, Alonso e Bergmann, 2006; Katan, Muller & Christ-Crain, 2008; Katan and Christ-Crain, 2010) (ver Figura 2), embora a copeptina permaneça por mais tempo na circulação sanguínea do que a AVP (Struck, Morgenthaler, & Bergmann, 2005).

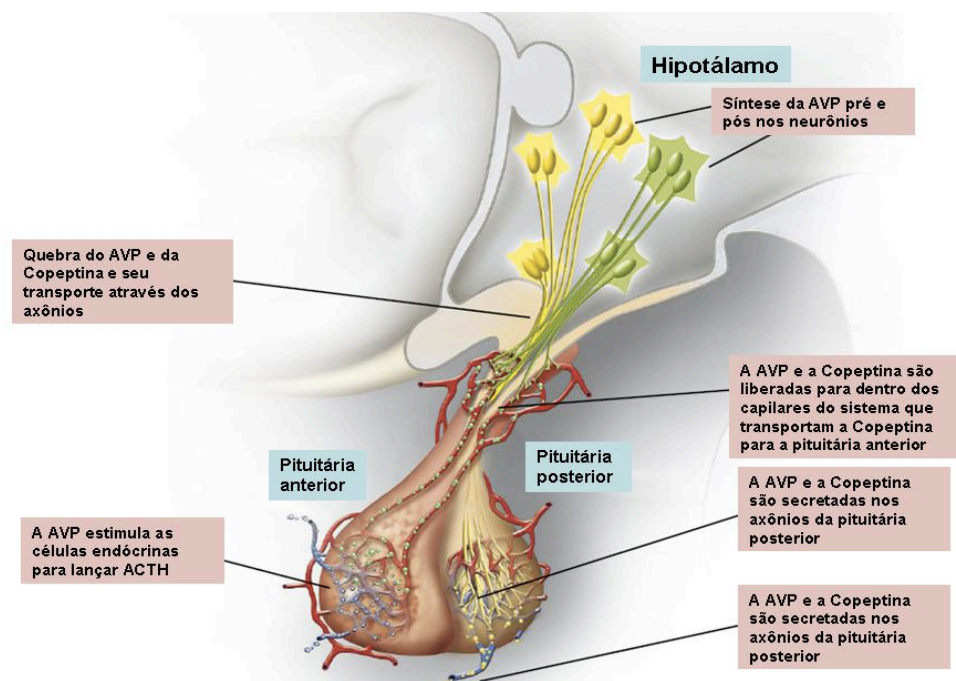


Fig.2 - Produção e processamento da pro-AVP no hipotálamo e mecanismos de liberação para a pituitária anterior e posterior. Adaptado de Morgenthaler, 2010.

Do ponto de vista estrutural, a coceptina é um glicopeptídeo de 164 aminoácidos que consiste na parte C-terminal da pró-AVP, peptídeo precursor da AVP, sendo liberada juntamente com a AVP durante o processamento do peptídeo precursor (Morgenthaler, Struck, Alonso, & Bergmann, 2006) (ver Figura 3). Os principais métodos de análise de concentração periférica desse mediador consistem no ensaio imunoluminométrico e no ensaio imunoenzimático (ELISA) (Burkhardt et al., 2012; Dong et al., 2011a).



Fig.3- Desenho do peptídeo com 164 aminoácidos- 164-amino precursor, preprovasopressina. Mostra a sequência de sinal (branco), AVP (verde escuro), neurofina II (verde claro) e coceptina (verde brilhante). Copeptina (CT-proAVP) é a parte C-terminal de proAVP. Os números indicam aminoácidos da proteína humana. AVP: arginina vasopressina; CT-proAVP: C-terminal proAVP; sinal: sinal peptídico) (Land, Schutz, Schmale, Richter, 1982).

Atualmente a coceptina é considerada um novo marcador prognóstico para uma série de doenças e quadros clínicos, como doença pulmonar obstrutiva crônica

(Stolz et al., 2007), infecções do trato respiratório (Muller et al., 2007), acidente vascular encefálico (Urwyler et al., 2010) e lesão traumática cerebral (Dong, Huang, Yang, Yu, & Zhang, 2011b). Há também um importante corpo de evidências indicando que a copeptina é um marcador de risco para doenças cardíacas como infarto agudo do miocárdio, especialmente quando medida em níveis séricos (Bahrmann et al., 2013; Lippi, Aloe, Dipalo, & Cervellin, 2012), bem como para choque hemorrágico e séptico (Lee, Chan, Lai, & Puthuchery, 2013; Schlapbach et al., 2011). Entretanto, a pesquisa referente às suas funções no organismo ainda é incipiente.

Devido à associação desse marcador com a patofisiologia de diversas doenças, pesquisadores têm investigado a copeptina como um potencial marcador de estresse (Katan & Christ-Crain, 2010). Em um estudo recente, compararam-se os níveis de copeptina e de cortisol entre um grupo composto por pacientes cardíacos com elevado nível de estresse, um grupo composto por diversos pacientes hospitalares com moderado nível de estresse e um grupo controle saudável (Katan, et al., 2008). Os níveis de copeptina apresentaram um aumento gradual em relação ao aumento dos níveis de estresse entre os grupos clínicos, em contraste aos níveis de cortisol, que somente diferenciaram os indivíduos saudáveis, sem aparente estresse, dos pacientes clínicos. Além disso, os níveis de copeptina permaneceram elevados por mais tempo em relação ao cortisol nos pacientes clínicos.

Nesse sentido, acredita-se que há uma maior sensibilidade desse hormônio em relação ao cortisol para a investigação de estresse agudo e, especialmente, crônico. Embora seja liberada em conjunto com a AVP durante a ativação do eixo HPA frente a estressores, não há estudos que investigaram o papel desse hormônio nas doenças mentais e sobre as consequências da exposição ao estresse crônico e precoce. Todavia, sabe-se que tais experiências podem alterar, permanentemente, o funcionamento do eixo HPA (Grassi-Oliveira, Ashy, & Stein, 2008). Deste modo, é possível que a copeptina seja um marcador sensível às duradouras mudanças nos sistemas biológicos provocadas por experiências adversas na infância, sendo assim, mais confiável e fidedigno do que o cortisol.



### **1.3 Associação entre MTI e Desfechos Clínicos**

Os recentes estudos de associação entre MTI e desfechos clínicos têm investigado também outros biomarcadores endócrinos e imunológicos, como a proteína C-reativa (Danese et al., 2008), fibrinogênio (Zeugmann et al., 2012), interleucinas e fator de necrose tumoral (Miller & Chen, 2010), além do cortisol. Em geral, esses estudos demonstraram um aumento nos níveis de marcadores inflamatórios devido à exposição crônica a MTI (Jessop, 2008). Evidencia-se que os MTI não somente alteram o funcionamento endócrino como também afetam o sistema imunológico. Nesse sentido, há um importante “link” no funcionamento desses sistemas em conjunto com o cérebro (Besedovsky & Rey, 2007). Todavia, o entendimento da relação entre esses sistemas e de como a exposição a experiências adversas na infância impacta seu desenvolvimento é limitado. Uma eventual forma de superar limitações e avançar no conhecimento sobre a influência do estresse nas respostas inflamatórias e endócrinas é através da descoberta de novos biomarcadores.

### **Sobre a Trajetória no Doutorado**

Tendo em vista os problemas de saúde pública associados aos efeitos deletérios ocasionados pelos MTI no desenvolvimento, esta tese tem um caráter inovador, no que tange a avaliação de um novo marcador biológico ainda promissor: a copeptina. Para muitos dos indivíduos que vivenciaram experiências de maus-tratos, o início dos sintomas já começam na infância, grifando-se assim a importância de focarmos em estudos de rastreio e na identificação de fatores de vulnerabilidade. O reconhecimento de novos fatores biológicos sensíveis ao estresse psicológico pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce, que possam ser utilizadas antes mesmo do aparecimento dos sintomas. Almeja-se que os resultados desse estudo foquem no auxílio às estratégias de prevenção primárias, minimização de danos e redução do risco de desenvolvimento de transtornos mentais ao longo da vida.

Esta tese é fruto de uma parceria com o Instituto Nacional da Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD). O INPD iniciou uma grande coorte comunitária para investigar a trajetória desenvolvimental dos transtornos psiquiátricos na infância.

Para tanto, no ano de 2010 foram entrevistadas 9.937 famílias de crianças provenientes de 57 escolas da rede de ensino público das cidades de Porto Alegre e São Paulo. Desta grande amostra, 1.554 crianças foram identificadas com alto risco para o desenvolvimento de psicopatologia e foram comparadas com uma amostra representativa dessa comunidade (n=958). Após a avaliação familiar, neuropsicológica e coleta de material biológico (saliva) dessas crianças, foram convidadas 700 crianças de cada grupo para a realização de ressonância magnética funcional e coleta de sangue.

Nosso grupo de pesquisa – Grupo Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento(GNCD) – ficou responsável pela coleta, processamento e gerenciamento do banco de sangue dos participantes de Porto Alegre. A logística dessa parte do estudo ocorria aos Domingos, das 8hs às 19hs, e previa a avaliação de 15 crianças por Domingo, concomitante à equipe de São Paulo. Ao longo de sessenta Domingos, entre os meses de outubro de 2010 até fevereiro de 2012, as coletas foram realizada. Os convites para a coleta de sangue eram realizados após o término do exame de imagem. Priorizávamos um rapport adaptado a linguagem da criança, juntamente da presença do familiar responsável para que a aceitação e o consentimento verbal fossem respeitados.

Após a defesa da dissertação de mestrado e o término das coletas em março de 2012, ingressei formalmente como aluna de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Psicologia da PUCRS. Finalizei os créditos das disciplinas durante os dois semestres de 2012. A qualificação do projeto do estudo foi realizada em abril de 2013, para iniciar o estágio doutoral de 12 meses no Laboratório de Genômica e Proteômica do Departamento de Psiquiatria da Univesidade do Texas, sob supervisão da Professora Consuelo Walss-Bass. Durante o período de permanência da presente autora na *University of Texas*, por intermédio do Programa Institucional de Bolsas de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) foi redigido um manuscrito com vistas a publicação futura. O artigo é proveniente de análises do banco de dados do Programa de Transtornos do Humor da Divisão de Psiquiatria da Universidade do Texas e apresenta uma comparação entre a severidade de MTI e o impacto dessa exposição na qualidade de vida e no curso clínico de pacientes com

Transtorno Bipolar. Após o período doutoral no Exterior, o retorno ao Brasil se deu no final de Abril de 2014, onde passei a executar a escrita dessa tese.

A presente tese está dividida em três seções teórico-empíricas. A primeira delas resulta de um capítulo de livro internacional que aborda a neurobiologia dos MTI. Esse capítulo foi desenvolvido em co-autoria com os Professores Doutores Rodrigo Grassi-Oliveira, Elisa Brietzke e Christian Haag Kristensen. O capítulo apresenta um caráter didático-científico, conduzindo o leitor a tomar conhecimento de perspectivas conceituais dos estudos sobre MTI, considerando duas abordagens teóricas: o modelo ecológico-transacional e o modelo alostático, ambos modelos implicam na interação entre o organismo e um estressor externo. Os MTI podem causar um impacto devastador quando ocorre em períodos críticos do desenvolvimento cerebral e neuroimunoendocrinológico. Um cérebro afetado pelo estresse pode apresentar alterações no sistema imunológico, tais como a disfunção do eixo HPA. Essas alterações dependem de interações gene-ambiente que modularão uma cascata de processos neurobiológicos ligados à fatores de vulnerabilidade ou resiliência.

A segunda seção apresenta a revisão sistemática da literatura acerca da associação entre história de MTI e marcadores inflamatórios na adultez, que resultou na recente publicação na revista científica *Acta Psychiatrica Scandinavica* [Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 129(3), 180-192. doi: 10.1111/acps.12217]

E, a terceira seção é composta pelo artigo principal dessa tese cujo objetivo foi investigar níveis séricos de copeptina em crianças com e sem história de MTI.

Partindo do exposto, a presente tese visou responder as seguintes questões de pesquisa: níveis séricos de copeptina podem estar associados aos MTI? Assim, objetiva-se testar um possível marcador biológico associado aos MTI.

## Referências

- aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS.(2009) Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. Feb 3;180(3):305-13. doi: 10.1503/cmaj.080697
- American Academy of Pediatrics.(2001) Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; The new morbidity revisited: a renewed commitment to the psychosocial aspects of pediatric care. *Pediatrics*. 108(5):1227–1230
- Bahrman, P, Bahrman, A, Breithardt, OA, Daniel, WG, Christ, M, Sieber, CC & Bertsch, T. (2013). Additional diagnostic and prognostic value of copeptin ultra-sensitive for diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction in older patients presenting to the emergency department. *Clin Chem Lab Med*, 1-13.
- Bauer, M.E. (2002) Estresse: Como ele abala as defesas do organismo? *Ciência Hoje*. vol. 30, n 179, p. 20-25.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. (1994) Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*;151(8):1132-6.
- Besedovsky, HO, & Rey, AD. (2007). Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun*, 21(1), 34-44. doi: S0889-1591(06)00330-8 [pii] 10.1016/j.bbi.2006.09.008
- Brietzke E, Mansur RB, Soczynska J, Powell AM, McIntyre, RS. (2012). A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 39(1), 1–8. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.004
- Burkhardt, T, Schwabe, S, Morgenthaler, NG, Natalucci, G, Zimmermann, R & Wellmann, S. (2012). Copeptin: a marker for stress reaction in fetuses with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 207(6), 497 e491-495. doi: 10.1016/j.ajog.2012.09.024S0002-9378(12)01065-4 [pii]
- Cannon, WB. (1914) The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researches. *Am J Psychology* 25(2):256.
- Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH. (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol. Psychiatry* 62, 1080–1087.

- Children's Bureau, Administration of Children, Youth, and Families. U.S. Department of Health and Human Services. (2006). *Child Maltreatment 2006*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Cicchetti, D. (2012). Annual Research Review: Resilient functioning in maltreated children - past, present, and future perspectives. *Journal of child psychology and psychiatry*, and allied disciplines. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02608.x
- Cicchetti, D., & Toth, SL. (2003). Child maltreatment. *Annual review of clinical psychology*, 1, 409–38. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144029
- Danese, A & McEwen, BS. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & behavior*, 106(1), 29–39. doi:10.1016/j.physbeh.2011.08.019
- Danese, A, Moffitt, TE, Pariante, CM, Ambler, A, Poulton, R, & Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of general psychiatry*, 65(4), 409–15. doi:10.1001/archpsyc.65.4.409
- Darzy, KH, Dixit, KC, Shalet, SM, Morgenthaler, NG, & Brabant, G. (2010). Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem*, 56(7), 1190-1191. doi:10.1373/clinchem.2009.141689 clinchem.2009.141689 [pii]
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463–475.
- Dong, XQ, Huang, M, Yu, WH, Zhang, ZY, Zhu, Q, Che, ZH, . . . Wang, H. (2011a). Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Peptides*, 32(2), 253-257. doi: 10.1016/j.peptides. 2010.11 .021S 0196-9781(10)00507-3 [pii]
- Dong, XQ, Huang, M, Yang, SB, Yu, WH, & Zhang, ZY. (2011b). Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *J Trauma*, 71(5), 1194-1198. doi: 10.1097/TA.0b013e31821283f2
- Faleiros, JM, Matias, ASA, Bazon MR.(2009) Violência contra crianças na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil: a prevalência dos maus-tratos calculada com base em informações do setor educacional. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(2),337-348.

- Frodl T, O'Keane, V. (2012) How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans, *Neurobiol. Dis.*;doi:10.1016/j.nbd.2012.03.012
- Gomes, R, Deslandes, SF, Veiga, MM, Bhering, C & Santos JFC. (2002). Porque as crianças são maltratadas? Explicações para a prática de maus tratos infantis na literatura. *Cadernos de Saúde Pública*,18(3), 707-714.
- Grassi-Oliveira, R, Pezzi, JC, Daruy-Filho, L, Viola, TW, Francke, IDA, Leite, CE, & Brietzke, E. (2012). Hair cortisol and stressful life events retrospective assessment in crack cocaine users. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 38(6), 535–8. doi:10.3109/00952990.2012.694538
- Grassi-Oliveira R, Stein LM, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME.(2008) Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*. Aug 15;64(4):281-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.02.023.
- Grassi-Oliveira, R, Ashy, M, & Stein, LM. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment : effects of allostatic load ? *Rev Bras Psiquiatr.*, 30(55 51), 60–68.
- Gunnar, M, & Quevedo, K. (2006). The neurobiology of stress and development. *Annual review of psychology*, 58, 145–73. doi:10.1146/a nnurev.psych.58.110405.085605
- Jessop, DS. (2008). The fragile mind: early life stress and inflammatory disease. *Endocrinology*, 149(6), 2724-2726. doi: 10.1210/en.2008-0320 149/6/2724 [pii]
- Katan M & Christ-Crain M (2010). The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 140 w13101. doi: 10.441 4/smw.2010.131012010;140:w13101 [pii]
- Katan, M, Müller, B & Christ-Crain, M. (2008). Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Critical care* (London, England), 12(2), 117. doi:10.1186/cc679
- Katan, M, Morgenthaler, N, Widmer, I, Puder, JJ, König, C, Müller, 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]
- L'Abate, P, Wiegert, S, Struck, J, Wellmann, S & Cannizzaro, V. (2013). Determinants of plasma copeptin: a systematic investigation in a pediatric

- mechanical ventilation model. *Respir Physiol Neurobiol*, 185(2), 222-227. doi: 10.1016/j.resp.2012.10.011.S1569-9048(12)00314-X [pii]
- Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D (1982) Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*; 295(5847):299-303.
- Lee, JH, Chan, YH, Lai, OF & Puthuchear, J. (2013). Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. doi: 10.1007/s00134-013-2825-z
- Lippi, G, Aloe, R, Dipalo, M & Cervellin, G. (2012). Combination of copeptin and highly sensitive troponin I for diagnosing acute myocardial infarction at emergency department admission. *Clin Lab*, 58(3-4), 357-358; author reply 359-360.
- Machado-Vieira, R, Dietrich, MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, Souza DO, Portela LV, Gentil V.(2007). Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry*, 61(2), 142-144.
- Masten, AS & Cicchetti D.(2010). Developmental cascades. *Development and Psychopathology*, 22, 491–495.
- McCrory, E, De Brito, SA & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 51(10), 1079–95. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02271.x
- McEwen, BS. (2008). Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism*, 57(Suppl 2), 1–8. doi:10.1016/j.metabol.2008.07.006.Understanding
- McEwen, BS. (2012a). Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 Suppl , 17180–5. doi:10.1073/pnas.1121254109
- McEwen, BS. (2012b). The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental neurobiology*, 72(6), 878–90. doi:10.1002/dneu.20968
- Miller, GE & Chen, E. (2010). Harsh family climate in early life presages the emergence of a proinflammatory phenotype in adolescence. *Psychol Sci*, 21(6), 848-856. doi: 10.1177/0956797610370161 0956797610370161 [pii]

- Minamino, N, Uehara, A & Arimura, A. (1988). Biological and immunological characterization of corticotropin-releasing activity in the bovine adrenal medulla. *Peptides*, 9(1), 37-45. doi: 0196-9781(88)90007-1 [pii]
- Morgenthaler, N.G. (2010). Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. *Congestive Heart Failure*, 16: S37–S44. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00177.x
- Morgenthaler, NG, Struck, J, Alonso, C & Bergmann, A. (2006). Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry*, 52(1), 112–9. doi:10.1373/clinchem.2005.060038
- Muller, B, Morgenthaler, N, Stolz, D, Schuetz, P, Muller, C., Bingisser, R., . . . Christ-Crain, M. (2007). Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*, 37(2), 145-152. doi: ECI1762 [pii]10.1111/j.1365-2362.2007.01762.x
- Palfrey JS, Tonniges TF, Green M, Richmond J. (2005) Introduction: addressing the millennial morbidity- the context of community pediatrics. *Pediatrics*, 115(4), 1121-1123.
- Preibisz, JJ, Sealey, JE, Laragh, JH, Cody, RJ & Weksler, BB. (1983). Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension*, 5(2 Pt 2), 1129-138.
- Raison CL, Miller AH. (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):1554–65.
- Rivier, C & Vale, W. (1983). Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology*, 113(3), 939-942.
- Rivier, CL & Plotsky, PM. (1986). Mediation by corticotropin releasing factor (CRF) of adenohipophysial hormone secretion. *Annu Rev Physiol*, 48, 475-494. doi: 10.1146/annurev.ph.48.030186.002355
- Robertson, GL, Mahr, EA, Athar, S & Sinha, T. (1973). Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest*, 52(9), 2340-2352. doi: 10.1172/JCI107423
- Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C.(2004) Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-Inflammatory cytokine production in



- Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. Apr 1;55(7):745-51.
- Schlapbach, LJ, Frey, S, Bigler, S, Manh-Nhi, C, Aebi, C, Nelle, M & Nuoffer, JM. (2011). Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia. *BMC Pediatr*, 11, 38. doi: 10.1186/1471-2431-11-381471-2431-11-38 [pii]
- Scott KM, Smith DAR & Ellis PM. (2012) A Population Study of Childhood Maltreatment and Asthma Diagnosis: Differential Associations Between Child Protection Database Versus Retrospective Self-reported Data . *Psychosomatic Medicine* 74: 00-00. 0033-3174/12/7407Y0000.
- Sedlak AJ, Mettenburg J, Basena M, Petta I, McPherson K, Greene A & Li S. (2010). *Fourth national incidence study of child abuse and neglect*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families.
- Selye H. (1976). Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Canadian Medical Association journal*, 115(1), 53–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1878603&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro- SES-RJ (2001). *Dados sobre Notificações de Maus-Tratos do Estado do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Programa de Prevenção de Acidentes e Violência.
- Shirtcliff EA, Coe CL, Pollak SD. (2009). Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2963–7. doi:10.1073/pnas.0806660106
- Shonkoff, JP & Garner, AS. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*, 129(1), e232–46. doi:10.1542/peds.2011-2663.
- Shonkoff JP, Boyce WT & McEwen BS. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: Building a new framework for health promotion and disease prevention. *The Journal of the American Medical Association*, 301, 2252–2259.
- Slopen, N, McLaughlin, KA, Dunn, EC & Koenen, KC. (2013). Childhood adversity and cell-mediated immunity in young adulthood: does type and timing matter? *Brain, behavior, and immunity*, 28, 63–71. doi:10.1016/j.bbi.2012.10.018

- Stolz, D, Christ-Crain, M, Morgenthaler, NG, Leuppi, J, Miedinger, D, Bingisser, R, . . . Tamm, M. (2007). Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 131(4), 1058-1067. doi: 131/4/1058 [pii]10.1378/chest.06-2336
- Straub RH, Buttgereit F, Cutolo M. (2011). Alterations of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in systemic immune diseases- a role for misguided energy regulation. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29, S23–S31.
- Struck, J, Morgenthaler, NG & Bergmann, A. (2005). Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 26(12), 2500-2504. doi: S0196-9781(05)00192-0 [pii]10.1016/j.peptides.2005.04.019
- Ulrich-Lai YM, Herman J. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. *Nature Reviews –Neuroscience*,10: 307-409.
- UNICEF- Fundo das Nações Unidas para a Infância – UNICEF. (2008). *When indifference means acceptance: Sexual abuse of children and adolescents*. Recuperado em 19 abr. 2013, em [http://www.unicef.org/lac/english\\_13743.htm](http://www.unicef.org/lac/english_13743.htm)
- Urwyler, SA, Schuetz, P, Fluri, F, Morgenthaler, NG, Zweifel, C, Bergmann, A, Katan, M. (2010). Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke*, 41(7), 1564-1567. doi:10.1161/STROKEAHA .110.584649[pii]
- Woon FL & Hedges DW (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736.
- Yehuda R, Yang RK, Buchsbaum MS & Golier JA. (2006). Alterations in cortisol negative feedback inhibition as examined using the ACTH response to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 31(4), 447-451.
- Zeugmann, S., Quante, A., Popova-Zeugmann, L., Kossler, W., Heuser, I., & Angheliescu, I. (2012). Pathways linking early life stress, metabolic syndrome, and the inflammatory marker fibrinogen in depressed inpatients. *Psychiatr Danub*, 24(1), 57-65.

## Considerações Finais

Esta tese objetivou investigar o papel de possíveis biomarcadores relacionados com a exposição a MTI. Partiu-se da hipótese de que os MTI poderiam impactar em mudanças neuroimunoendocrinológicas e comportamentais àqueles que apresentassem uma história positiva de trauma na infância. Dessa maneira investigou-se a associação entre os níveis séricos de copeptina e MTI.

Grifa-se o surgimento de um novo marcador biológico a ser estudado na área de MTI dentre as inovações e contribuições científicas desta tese. O avanço no conhecimento sobre especificidades de marcadores biológicos associados aos MTI tendem à abertura de uma possibilidade de utilização destes como medidas complementares no suporte aos contextos de avaliações tanto clínicas, como também periciais.

Conforme já apresentados, foram resultantes desta pesquisa de doutorado três artigos científicos, dos quais os principais achados são retomados de forma geral a seguir:

1) O primeiro manuscrito resulta de um capítulo de livro internacional que aborda a neurobiologia dos MTI. Esse capítulo foi desenvolvido em co-autoria com os Professores Doutores Rodrigo Grassi-Oliveira, Elisa Brietzke e Christian Haag Kristensen, que apresentam vasta expertise no tema. O capítulo apresenta um caráter didático-científico, conduzindo o leitor a tomar conhecimento de perspectivas conceituais dos estudos sobre MTI, considerando duas abordagens teóricas: o modelo ecológico-transacional e o modelo alostático, ambos modelos implicam na interação entre o organismo e um estressor externo. Os MTI podem causar um impacto devastador quando ocorre em períodos críticos do desenvolvimento cerebral e neuroimunoendocrinológico. Um cérebro afetado pelo estresse pode apresentar alterações no sistema imunológico, tais como a disfunção do eixo HPA. Essas alterações dependem de interações gene-ambiente que modularão uma cascata de processos neurobiológicos ligados à fatores de vulnerabilidade ou resiliência.

2) O segundo artigo apresentou uma revisão sistemática da literatura sobre a associação entre história de MTI e marcadores inflamatórios na adultez. Os estudos

selecionados mostraram que história positiva de MTI está associada com um aumento nos níveis de proteína C-reativa, fibrinogênio e citocinas pró-inflamatórias. Os resultados desta revisão sistemática sugerem que a presença de histórico de MTI está associado a um estado crônico inflamatório na idade adulta, independentemente da presença de comorbidades clínicas psiquiátricas.

3) Por fim, o terceiro estudo foi resultante da parceria entre o Grupo de Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento e o Instituto Nacional da Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD). O INPD coletou e organizou uma amostra de base comunitária no ano de 2010. Foram entrevistadas 9.937 famílias de crianças provenientes de 57 escolas da rede de ensino público das cidades de Porto Alegre e São Paulo. Desta grande amostra, 958 crianças foram selecionadas de forma aleatória e 1.554 foram incluídas no estudo pelos critérios de preenchimento de alto risco no desenvolvimento de psicopatologia. Após a avaliação familiar, neuropsicológica e coleta de material genético (saliva) dessas crianças, foram convidadas 1.400 crianças para a realização de ressonância magnética funcional e coleta sanguínea. Ficamos responsáveis pela coleta, processamento e gerenciamento do banco de sangue dos sujeitos de Porto Alegre. A logística dessa parte do estudo ocorria aos Domingos, das 8hs às 19hs, e previa um atendimento de 15 crianças por Domingo concomitantemente à equipe de São Paulo. Foram realizados em torno de 60 Domingos, entre os meses de outubro de 2010 até fevereiro de 2012. Os convites para a coleta de sangue eram realizados após o término do exame de imagem por mim e duas bolsistas de iniciação científica. Priorizávamos um rapport adaptado a linguagem da criança, juntamente da presença do familiar responsável para que a aceitação e o consentimento verbal fossem respeitados. Utilizando essa amostra foi desenhado e escrito o terceiro estudo que revelou, pela primeira vez na realidade científica, que os níveis séricos de copeptina mostraram-se significativamente mais elevados nas crianças com histórico de MTI do que naquelas crianças sem relato de MTI. Podemos pensar esse achado como promissor no que tange os estudos sobre o impacto biológico da exposição aos MTI.

Baseando-se nos achados expostos, é importante considerar as seguintes reflexões.

Tipicamente, crianças maltratadas são mais suscetíveis a manifestarem alterações na capacidade de resposta a estressores, no reconhecimento e regulação das emoções, nas funções inflamatórias e hormonais, no desempenho escolar, dentre outros (DeBellis, 2005). Esses aspectos de vulnerabilidade ocasionados pela exposição aos MTI representam um risco significativo para o desenvolvimento de psicopatologias (Collishaw, Pickles, Messer, Rutter, Shearer & Maughan, 2007; Toth, Pickreign-Stronach, Rogosch, Caplan, & Cicchetti, 2011; Nanni, Uher, & Danese, 2012), para a elevação nos níveis inflamatórios (Carpenter et al., 2010; Danese et al., 2007), e desencadeamento de outras doenças físicas ao longo da vida, como artrite reumatóide (Dube et al., 2009; Von Korff et al., 2009), obesidade (Brooks, Blaha & Blumenthal, 2010; Hamer & Stamatakis, 2008; Hotamisligil, 2006). Ainda que os mecanismos concernentes a essa relação fisiológica de vulnerabilidade às adversidades ambientais não estejam completamente elucidados, alguns autores têm sugerido que a exposição precoce reprogramaria o eixo de resposta ao estresse, o Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA).

Frente uma situação adversa física ou psicossocial, espera-se que o indivíduo adapte-se para sobreviver (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008). Alostase é o termo hoje utilizado para a compreensão dos processos usados na manutenção e estabilidade do organismo (homeostase) (McEwen, 2007). Os processos envolvidos na alostase são processos ativos, gastam energia, por isso tendem a “cobrar um preço” do organismo. Quando a resposta alostática é excessiva ou ineficiente, o organismo desenvolve uma carga alostática, e se estes mecanismos adaptativos são repetidamente ativados, o organismo começa a funcionar em um estado de carga alostática. Alguns autores acreditam que estar cronicamente num estado de carga alostática (sobrecarga) custaria ainda mais ao indivíduo (McEwen, 2007; 2012b).

MTI são exemplos de situações adversas que um organismo ainda em desenvolvimento precisa responder viabilizando a adaptação (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008). Vários mecanismos necessários para a adaptação aos desafios do desenvolvimento dependem das respostas dos sistemas endócrino, imunológico e neurológico. No entanto, sabe-se que esses sistemas biológicos são desenvolvidos de forma progressiva. Dessa forma, cabe ressaltar que a carga

alostática ocorrida durante a infância impõe um estado de sobrecarga alostática em um organismo que ainda está em desenvolvimento e, por sua vez, ainda vulnerável (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008).

O organismo humano tem mecanismos que são responsáveis pela manutenção da homeostase. O principal sistema de controle desse equilíbrio é mediado por corticosteróides (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008; McEwen, 2007). Os seres humanos são programados para responder fisiologicamente a situações que ameacem a sua homeostase (McEwen, 2012a). Autores abordam a existência de uma cascata de efeitos moleculares e neurobiológicos associados aos MTI frente a desregulação na manutenção da homeostase (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008; McEwen, 2012a; Danese & McEwen, 2012).

O cérebro é considerado o centro de resposta e adaptação a qualquer estressor (McEwen, 2012a) e, um dos principais maestros na capacidade regulatória do equilíbrio homeostático. A importância do cérebro em situações estressantes se deve à sua capacidade cognitiva de perceber e identificar o que é ameaçador e preparar uma resposta comportamental e fisiológica à esse estressor (McEwen, 2011).

No eixo HPA de resposta ao estresse, o cortisol se liga aos GR, localizados dentro de macrófagos e outras células do sistema imunológico, desacelerando assim os processos inflamatórios. Dessa forma, a desregulação do eixo HPA em indivíduos com história de MTI, devido a hiporesponsividade ao CRH e/ou o aumento da sensibilidade dos GR ao cortisol, é provável o surgimento de um estado pró-inflamatório sistêmico. O cortisol exerce uma ação regulatória da resposta inflamatória, a desregulação no funcionamento do eixo HPA ocasionada pelo estresse pode, por sua vez, ativar a produção de inflamação (Danese et al., 2007). A persistência do estresse mantém os níveis de glicocorticóides elevados, propiciando a imunossupressão, que facilita a ocorrência de doenças infecciosas.

MTI podem resultar em elevados níveis de CRH e diminuição da sensibilidade da hipófise a estimulação do CRH. Estresse precoce levaria a hipófise anterior a ser mais sensível ao CRH, possivelmente refletindo uma vulnerabilidade biológica aos

efeitos do estresse. Esta vulnerabilidade se refletiria pela elevada secreção de CRH. O eixo HPA ficaria hiperfuncionante, o que poderia explicar a hipercortisolemia observada em crianças vivendo em condições estressantes. Essas elevações nas concentrações de cortisol podem levar a uma *upregulation* e hipersensibilização dos GRs, bem como o desenvolvimento neurológico anormal. O aumento crônico de CRH causaria uma diminuição da atividade dos reguladores do CRH na hipófise, e ao longo do tempo, isto poderia causar uma relativa insuficiência adrenal (Grassi-Oliveira et al,2014). Cabe ressaltar que os hormônios adrenais desempenham um papel central na resposta a estressores, produzindo lipólise, glicogenólise e o catabolismo de proteínas, mantendo altas as concentrações de substratos energéticos no sangue, além de influenciar na regulação da resposta imunológica do organismo (Sapolsky, 2003; Fietta, & Delsante, 2009).

Embora o cortisol seja considerado o hormônio em nível periférico mais conhecido e mais fácil de ser medido para avaliar estresse, os resultados obtidos através deste marcador devem ser lidos com cautela, pois é uma medida instável e influenciada pelo ritmo circadiano. Os hormônios hipotalâmicos, CRH e AVP, também são difíceis de dosar, pois ambos são liberados em um padrão pulsátil, são instáveis especialmente em temperatura ambiente e são dissipados do plasma em minutos. No intuito de contornar essas dificuldades impostas pelos desafios metodológicos associados à investigação e interpretação do estresse, novos marcadores têm sido propostos, como as substâncias envolvidas na produção da AVP.

A coceptina faz parte da molécula precursora da AVP e tem sido investigada como um novo marcador do funcionamento do eixo HPA (Katan & Christ-Crain, 2010). Portanto, a coceptina foi o principal alvo desta tese.

Estudos sobre a associação entre estresse crônico e a hiperresponsividade do eixo HPA têm relatado uma mudança na razão entre CRH: AVP. A proporção de AVP aumenta substancialmente a resposta hipofisária de ACTH durante o estresse crônico. Isto pode ser devido a sensibilidade da AVP a supressão do feedback de glicocorticóide e de uma melhor resposta da AVP sobre CRH no estresse crônico (Scott & Dinan, 1998).

Uma vez que vários estudos forneceram evidências: -vinculando a desregulação do sistema imunológico induzida por estresse na infância com morbidade e mortalidade (Coelho et al., 2013; Wegman & Stetler, 2009); - associação entre MTI e a elevação do risco do desenvolvimento de psicopatologias na infância, na adolescência e na adultez (McLaughlin et al., 2010); - a presença de efeitos deletérios para saúde do indivíduo com história positiva de MTI (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008), acredita-se que estudos futuros possam focar seus propósitos também em promoção de intervenções precoces e estratégias de enfrentamento do estresse. Esses esforços teriam o intuito de reduzir as sequelas e efeitos deletérios já observados na literatura.

Resumidamente, MTI podem impactar no sistema de resposta fisiológica ao estresse (Loman and Gunnar,2010). Conforme descrito na literatura, a história positiva de MTI apresenta-se associada às mudanças neuroimunoendocrinológicas do indivíduo. Esta tese agrega conhecimento no que tange a área de um promissor marcador biológico: a copeptina. A hipótese previamente delineada da existência de associação entre os níveis séricos de copeptina e história positiva de MTI foi justificada.



## REFERENCES

- Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. (2010) Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* Jul 1;106(1):56-61. doi:10.1016/j.amjcard.2010.02.017.
- Carpenter, LL, Gawuga, CE, Tyrka, AR, Lee, JK, Anderson, GM, & Price, LH. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2617–23. doi:10.1038/npp.2010.159
- Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 129(3), 180-192. doi: 10.1111/acps.12217]
- Collishaw S, Pickles A, Messer J, Rutter M, Shearer C & Maughan B.(2007). Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample. *Child Abuse and Neglect*, 31, 211–229.
- Danese, A & McEwen, BS. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & behavior*, 106(1), 29–39. doi:10.1016/j.physbeh.2011.08.019
- Danese, A, Pariante, CM, Caspi, A, Taylor, A, & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1319–24. doi:10.1073/pnas.0610362104
- DeBellis, MD. (2005). The psychobiology of neglect. *Child Maltreatment*, 10, 150–172.
- Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. (2009) Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med.* Feb;71(2):243-50. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907888. Epub 2009 Feb 2.
- Fietta P, Fietta P, Delsante G.(2009) Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry Clin Neurosci.* Oct;63(5):613-22. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02005.x. PMID:19788629
- Grassi-Oliveira, R., Coelho, R., Kristensen, C.H., & Brietzke, E. (2013) Neurobiology of Child Maltreatment. In: Paul Clements, Soraya Seedat. (Org.). *Mental Health Issues in Child Maltreatment*. 1ed.Saint Louis: STM Learning, Inc.

- Grassi-Oliveira, R, Ashy, M, & Stein, LM. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment : effects of allostatic load ? *Rev Bras Psiquiatr.*, 30(55 51), 60–68.
- Hamer M, Stamatakis E. (2008) Inflammation as an intermediate pathway in the association between psychosocial stress and obesity. *Physiol Behav* Jul 5;94(4):536-9. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.03.010
- Hotamisligil, GS. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–7. doi:10.1038/nature05485
- Katan M & Christ-Crain M (2010). The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 140 w13101. doi: 10.441 4/s mw.2010.131012010;140:w13101 [pii]
- Loman, M.M., Gunnar, M.R. (2010) Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. Early Experience, Stress, and Neurobehavioral Development Center. *Neurosci Biobehav Rev.* May;34(6):867-76. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.007. Epub 2009 May 27. PMID:19481109
- McEwen, BS.(2007) Physiology and Neurobiology of stress and adaption: central role of the brain. *Physiol Rev.* 87(3):873-904.
- McEwen BS. (2011) Effects of stress on the developing brain. *Cerebrum.* Sep:14. Epub 2011 Sep 21.PMID: 23447783
- McEwen, BS. (2012a). Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 Suppl , 17180–5. doi:10.1073/pnas.1121254109
- McEwen, BS. (2012b). The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental neurobiology*, 72(6), 878–90. doi:10.1002/dneu.20968
- McLaughlin, K.A., Kubzansky, L.D., Dunn, E.C., Waldinger, R., Vaillant, G., Koenen, K.C. (2010) Childhood social environment, emotional reactivity to stress, and mood and anxiety disorders across the life course. *Depress Anxiety.* Dec;27(12):1087-94. doi: 10.1002/da.20762. PMID:21132844
- Nanni, Uher, & Danese, 2012 Nanni V, Uher R & Danese A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169, 141–151
- Sapolsky RM. (2003) Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res.* Nov;28(11):1735-42. PMID:14584827

- Scott, L. V., & Dinan, T. G. (1998). Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression. *Life Sci*, 62(22), 1985-1998
- Toth SL, Pickreign-Stronach E, Rogosch FA, Caplan R & Cicchetti D. (2011). Illogical thinking and thought disorder in maltreated children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 659–668.
- Von Korff M, Alonso J, Ormel J, Angermeyer M, Bruffaerts R, Fleiz C, de Girolamo G, Kessler RC, Kovess-Masfety V, Posada-Villa J, Scott KM, Uda H. (2009) Childhood psychosocial stressors and adult onset arthritis: broad spectrum risk factors and allostatic load. *Pain*. May;143(1-2):76-83. doi: 10.1016/j.pain
- Wegman, H.L., Stetler, C. (2009) A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med*. Oct;71(8):805-12. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181bb2b46.