

7º SIMPÓSIO DE PRODUÇÃO ACADÊMICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

MECANISMOS DE RESPOSTA AO ESTRESSE CRÔNICO – REVISÃO DE LITERATURA¹

Luís Henrique Gouvêa Saraiva¹, João Paulo Machado², Wendel Basílio
Lelis¹, Diógenes Gama Lacerda¹

Resumo^a: *Existem diversas definições para estresse, mas, de maneira geral, todas convergem para um ponto comum – a ativação do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) para a restauração da homeostase. Estudos sobre as alterações morfofisiológicas e moleculares que ocorrem em resposta ao estresse podem auxiliar na compreensão de doenças cuja fisiopatologia ainda carece de informações. É um distúrbio decorrente das pressões do dia-a-dia e atinge um número cada vez maior de pessoas e animais cuja qualidade de vida vêm sendo intensamente prejudicada. Objetivou-se, com essa revisão de literatura, elucidar os mecanismos moleculares envolvidos no estresse crônico e as implicações que este gera no funcionamento dos organismos.*

Palavras-chave: *cortisol, estressores, homeostase.*

Abstract: *There are several definitions of stress, but in general, all converge to a common point - the activation of the HPA axis (hypothalamic-pituitary-adrenal) for the restoration of homeostasis. Studies on the morphological and physiological and molecular changes that occur in response to stress may help in understanding disease whose pathophysiology still lacks information. It is a disorder resulting from the pressures of day-to-day and reaches an increasing number of people and animals whose quality of life has been deeply undermined. The objective of this literature review to elucidate the molecular mechanisms involved in chronic stress and its implications has on the functioning of organisms.*

¹Graduandos em Medicina Veterinária - FACISA/UNIVIÇOSA. email: luishenriquesaraiva@gmail.com

²Professor do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde - FACISA/UNIVIÇOSA; e-mail: jpmvet@gmail.com

Keywords: *cortisol, stressors, homeostasis.*

Introdução

Existem diversas definições para estresse, mas, de maneira geral, todas convergem para um ponto comum – a ativação do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) para a restauração da homeostase (LEVINE, 2005). Um estressor pode ser um insulto físico, como trauma, barulho, calor ou frio, mas também pode incluir experiências primariamente psicológicas, como conflitos interpessoais, frustração e eventos inesperados (MCEWEN, 2007). Os estressores podem ser classificados, de modo geral, em: psicológicos, físicos, ou metabólicos (ANISMAN & MATHESON, 2005). Os efeitos do estresse manifestam-se em quatro domínios – o fisiológico, o comportamental, os que envolvem a função cognitiva e as alterações subjetivas (STEPTOE, 2000). Dados provenientes de estudos com ratos, primatas não humanos e humanos revelam que os eventos ocorridos nos primeiros períodos de vida influenciam os circuitos neurais adultos na resposta ao estresse (LEVINE, 2005). Em ratos, já foi demonstrado que mesmo que o estresse seja aplicado na mãe durante a gestação, os filhotes podem sofrer seu efeito ao longo da vida (MUELLER e BALE, 2006). Sabe-se que estudos sobre as alterações morfofisiológicas e moleculares que ocorrem em resposta ao estresse podem auxiliar na compreensão de doenças cuja fisiopatologia ainda carece de informações. Diversas doenças e distúrbios imunológicos estão associados ao estresse. Diante dessa questão, objetivou-se, com essa revisão de literatura, elucidar os mecanismos moleculares envolvidos no estresse crônico, com a finalidade de abrir novos campos de pesquisa para tratamento e controle de doenças relacionadas ao estresse em uma população humana e animal cada vez mais submetida a esse problema.

Revisão de Literatura

A palavra estresse, em si, significa “pressão”, “insistência”; e estar estressado significa estar “sob pressão”, ou “estar sob ação de estímulo insistente”. É uma palavra usada no âmbito da física como sendo a tensão gerada em um corpo

pela ação de forças sobre o mesmo. Dessa forma, “estresse” assume significado de reação do corpo à ação das forças que configuram o estressor (CORTEZ e SILVA, 2007).

Existem diversas definições para estresse, mas, de maneira geral, todas convergem para um ponto comum – a ativação do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) para a restauração da homeostase (LEVINE, 2005). Um estressor pode ser um insulto físico, como trauma, barulho, calor ou frio, mas também pode incluir experiências primariamente psicológicas, como conflitos interpessoais, frustração e eventos inesperados (MCEWEN, 2007).

Os estressores podem ser classificados de maneira geral em: psicológicos, físicos ou metabólicos (ANISMAN e MATHESON, 2005).

Os agentes estressores são capazes de induzir alterações comportamentais e fisiológicas significativas. Dentre elas, está a liberação de glicocorticoides (GC) pelas adrenais, como consequência da ativação do eixo HPA. O estabelecimento do estresse se dá com o aumento da produção de GC, mais precisamente de cortisol (JOCA et al., 2003). Esses hormônios habilitam o organismo a responder aos estressores, devido ao amplo espectro de mecanismo que dispara (CORTEZ et al., 2007).

O cortisol apresenta diversos efeitos metabólicos, o melhor e mais conhecido é a estimulação da gliconeogênese. Os GCs também são responsáveis por armazenamento de glicogênio nas células do fígado, inibição do uso de glicose periférica, elevação da glicose na concentração sanguínea, redução da proteína celular, aumento dos aminoácidos sanguíneos e mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo. Quando há exposição prolongada, ou de curta duração a taxas muito altas de cortisol, esses efeitos provocam uma série de alterações negativas em todo o organismo (CORTEZ et al., 2007).

No sistema imunológico, o cortisol apresenta efeitos anti-inflamatórios. Quando secretado em grandes quantidades no organismo, pode apresentar dois efeitos básicos: bloquear os estágios iniciais do processo inflamatório e, depois, causar a rápida resolução do processo, aumentando a velocidade de cicatrização (ROSA, 2003). Esses efeitos ocorrem devido ao fato de o cortisol ter capacidade de estabilizar membranas lisossômicas, fazendo com que as enzimas proteolíticas (armazenadas principalmente nos lisossomos), responsáveis pelos sinais de inflamação, sejam liberadas em quantidades

significativamente reduzidas. Outros eventos importantes são: diminuição da permeabilidade dos capilares, impedindo o extravasamento de plasma para os tecidos; diminuição da migração de leucócitos para o local da inflamação, bem como a fagocitose das células lesadas; supressão acentuada da produção de linfócitos, principalmente os linfócitos T, o que diminui a reação inflamatória nos tecidos; menor liberação de interleucina-1, o que reduz a febre e restringe a vasodilatação (GUYTON, 1992).

Dessa forma, grande quantidade de cortisol no organismo leva a uma atrofia significativa do tecido linfoide em todo o corpo, com conseqüente redução de células T e anticorpos, tornando o organismo imunodeprimido. Em contrapartida, observa-se a redução do nível de imunidade do organismo contra quase todos os invasores estranhos, o que pode levar ao aumento da incidência de doenças ou, até mesmo, a uma infecção fulminante e morte por doenças que de outro modo não seriam letais (GUYTON, 1992; SOUZA, 2010).

Joca et al. (2003) afirmam que os GCs preparam o organismo para desafios fisiológicos ou ambientais e são importantes para a consolidação da resposta ao estresse. Caso haja a persistência do estresse com exagerada intensidade, associado à incapacidade do organismo em terminar sua apresentação, o eixo HPA pode tornar-se hiper-reativo, com prejuízos potenciais ao organismo.

A resposta ao estresse permite ao organismo adaptar-se às alterações adversas. A ativação do eixo HPA também estimula o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) para uma rápida resposta de adaptação. Funções reprodutivas, de crescimento e neurovegetativas, como sono e alimentação, são provisoriamente suspensas para o melhor redirecionamento dos esforços (PARDON, 2007). O eixo HPA controla a secreção de glicocorticoides pelo córtex adrenal. É parte de um sistema central de atuação do hormônio liberador de corticotropina (CRH), que parece ser responsável pela coordenação da resposta comportamental, neuroendócrina, autonômica e imunológica a alterações da homeostase. O eixo HPA segue o ritmo circadiano, é responsivo a estressores e sensível a retroalimentação por corticosteroide (DALLMAN et al., 2000). Os neurônios que produzem o CRH no núcleo paraventricular hipotalâmico formam a base da atividade do eixo HPA. Tais neurônios co-

expressam vasopressina, que potencializa o efeito do CRH (BAO et al., 2008).

O estresse tem grande influência sobre a esperança e a qualidade de vida dos idosos. Estresse e envelhecimento compartilham alguns mecanismos comuns, em que processos oxidativos destacam-se como pontos centrais (PARDON, 2007). Em ambos os sexos, níveis séricos de cortisol aumentam com a idade; a resposta ao estresse nos idosos pode mostrar-se mais demorada, porém mais prolongada (BUCKINGHAM, 2000). Sandi e Touyarot (2006) mostraram, em modelo animal, que o estresse ao longo da vida pode predispor a prejuízos da função cognitiva na velhice.

De acordo com Moberg e Mench (2000), também é importante considerar o conceito do estresse crônico. Sua definição torna-se difícil em função da tendência em tratá-lo como uma constante, ou estado invariável, em que o agente estressor é repetido sucessivamente. No entanto, o organismo que é submetido a um estressor por um período de tempo prolongado, muda sua resposta ao longo desse período. Algumas são diminuídas em função da capacidade adaptativa em nível cognitivo, e outras podem ser suprimidas ou atingem níveis basais, como é o caso do cortisol. Existem ainda respostas que podem ser exacerbadas por um processo denominado sensibilização, como é o caso dos níveis de cortisol após novos estressores. Portanto, o efeito do estressor sobre o organismo é dependente do tipo de estresse, da situação em que ele é aplicado, da espécie animal e de como isso afeta cada indivíduo de maneira particular. Sempre se preconizou que o aumento da incidência de doenças em animais sob estresse crônico estava correlacionado a uma supressão da competência do sistema imune (SI). O sistema imune é modulado por outros sistemas durante a produção da resposta, principalmente pelo eixo HPA, caracterizando envolvimento direto do sistema nervoso central (SNC) na regulação do SI durante o estresse (MAIA, 2002).

Conforme Maia (2002), estressores crônicos contribuem para um estado de exaustão do organismo, prejudicando o seu equilíbrio. Dessa forma, a relação cérebro x hormônio x sistema imune, em um determinado tempo, passará a ter dificuldades em lidar com o estresse, e as manifestações de doença seriam mais intensas, podendo chegar à morte.

Considerações Finais

O estresse é um distúrbio decorrente das pressões do dia a dia e atinge um número cada vez maior de pessoas e animais cuja qualidade de vida vem sendo intensamente prejudicada. Estressores crônicos contribuem para um estado de exaustão do organismo, prejudicando o seu equilíbrio, desencadeando distúrbios metabólicos e doenças, podendo causar até mesmo à morte.

Referências Bibliográficas

ANISMAN, H.; MATHESON, K. Stress, Depression, and Anhedonia: Caveats concerning animal models. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.29, p. 525-546, 2005.

BAO, A.-M.; MEYNEN, G.; SWAAB, D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. **Brain Research Reviews**, v. 57, p. 531-553, 2008.

BUCKINGHAM, J. C. Effects of Stress on Glucocorticoids. In: Fink, G. **Encyclopedia of Stress**, vol. 2. Academic Press: San Diego, 2000, p.190-197.

CORTEZ, C.M.; SILVA, D. Implicações do estresse sobre a saúde e a doença mental. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. 4. Rio de Janeiro, 2007.

DALLMAN, M.F.; BHATNAGAR, S., VIAU, V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In: Fink, G. (Ed.), **Encyclopedia of Stress**, v. 3, p. 468-477. Academic Press: San Diego, 2000.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 864p.

JOCA, S. R. L.; PADOVAN, C. M.; GUIMARÃES, F. S. Estresses, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 21, p. 46-51, 2003.
LEVINE, S. Developmental Determinants of Sensitivity and Resistance to

Stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, p. 939-946, 2005.

MAIA, A.C. Emoções e sistema imunológico: Um olhar sobre a psiconeuroimunologia. **Centro de investigação em psicologia** – Universidade do Minho. Portugal, p. 207-225, 2002.

MCEWEN, X. X. **Definitions and Concepts of Stress**. In: Fink, G. *Encyclopedia of Stress*, v. 3. Academic Press: San Diego, 2007, p. 653.

MOBERG, G.P., MENCH, J.A. The biology of animal stress Basic principles and implications for animal welfare, **Cabi Publishing**, 2000, 347 p.

MUELLER,B.R.; BALE,T.L. Impact of prenatal stress on long term body weightis dependent on timin gand maternal sensitivity. **Physiology & Behavior**, v.88,p.605-614, 2006.

PARDON, M. Stress and age inginteractios: Aparadox in the context of shared etiologicalandphysiopathologicalprocesses. **BrainResearchReviews**.v.54.p.251-273.2007.

ROSA, J.P. Endocrinologia do estresse e importância no bem-estar animal. **Seminário** (Pós Graduação em Ciências Veterinárias). Porto Alegre, RS, 2003, 20f.

SANDI, C.; TOUYAROT, K. Mid-life stress and cognitive deficits during early aging in rats: individual differences and hippocampal correlates. **Neurobiology of Aging**, v. 27, p. 128-140, 2006.

SOUZA, J.F.J. **Estresse em animais de zoológico**. 2012. Tese (Especialização Latu Sensus em Clínica médica e cirúrgica de Animais Selvagens) – QUALITTAS, Brasília, 2010, 35f.

STEPTOE, A. Stress effects, over view. In: Fink, G.(Ed.), **Encyclopedia of Stress**,vol.3. Academic Press: SanDiego, 2000,p.599-600.