
Stress – Respostas fisiológicas e fisiopatológicas

Marta L. Tavares*, José M. Soares-Fortunato** e Adelino F. Leite-Moreira***

Resumo

O stress e as suas manifestações têm vindo a receber uma atenção cada vez maior pela morbilidade e mortalidade a que são associados. Conhecer os seus mecanismos é o primeiro passo para o estabelecimento de condutas terapêuticas eficazes e para delinear as estratégias de investigação no futuro.

Neste artigo pretendemos abordar de forma global e integrada, mas ao mesmo tempo clara, os diversos mecanismos fisiológicos e moleculares relacionados de forma directa ou indirecta com o stress, esclarecendo conceitos antigos e revendo os conhecimentos mais contemporâneos sobre o assunto.

INTRODUÇÃO

O estudo do comportamento e da reacção do organismo aos estímulos externos tem sido desde sempre alvo de interesse por parte do homem, desde as explicações míticas milena-

res, passando pela concepção Galénica organicista de lesão ou do dualismo Cartesiano. À medida que o conhecimento científico evoluiu, a marcha para a sistematização orgânica de qualquer desequilíbrio, entenda-se, uma resposta inadequada do indivíduo a um agente agressor, tem adquirido progressivamente fundamentos fisiológicos mais sólidos e fundamentados até ao despontar do que hoje é já um campo bem estudado da ciência, a Medicina Psicossomática.

Hoje reconhecemos em Cannon o primeiro grande fisiologista que apontou os sistemas neuroendócrino e nervoso como importantes intervenientes em reacções emocionais como o medo, a ansiedade ou a cólera, baseado na relação que estabeleceu entre estes estados e as alterações orgânicas que concomitantemente eram observadas. Mais tarde, com o conhecimento das catecolaminas e das conexões entre o sistema endócrino com sede reguladora sediada no hipotálamo, e o sistema límbico, "locus" visceral profundamente ligado às emoções, foi possível chegar a um conceito moderno, abrangente, de *stress*.

* Monitora; ** Prof. Associado, Director do Serviço; *** Professor Auxiliar no Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto

Selye em 1956 define *stress* como um síndrome adaptativo, ou seja, a resposta orgânica que surge face a um estímulo físico ou psíquico. Esta reacção, com um componente imediato e uma variação temporal desenrolar-se-ia em três grandes fases:

1. Reacção de alarme agudo;
2. Fase de resistência;
3. Fase de esgotamento, que corresponde a um desequilíbrio entre os mecanismos de resistência e a persistência do estímulo.

Deste conceito de *stress*, a sua relação com processos patológicos, do equilíbrio ou não entre agressor e agredido surgiria então a situação de adaptação ou de lesão, que tem sido utilizado por algumas teorias para explicar a fisiopatologia de variadas doenças crónicas e até o envelhecimento (Selye, 1978).

Desde então, a investigação elaborada sobre esta matéria, baseada em grande parte em modelos de experimentação animal, permitiu chegar a um vasto número de conclusões não menos remotas que as explicações empíricas do passado, do que pode ser o reflexo dos estímulos externos ou internos no sistema biológico animal, mais propriamente no homem. Das correlações observadas entre a adrenalina encontrada como 'o' elemento "desencadeador" de ansiedade e a hipertensão arterial, chegamos hoje, no limiar do próximo milénio, a associações que relacionam a imunidade natural e o *stress* social ou os estados anímicos, qual incursão lite-

rária dos nossos românticos de outrora.

CONCEITOS FISIOLÓGICOS ACERCA DO *STRESS*

Sistema simpático

A ocorrência de *stress* é tão remota como a existência humana. Para os nossos antepassados primitivos residentes em locais inóspitos, provavelmente o reflexo de luta ou fuga seria a principal e a mais desenvolvida forma de defesa, face a um agente predador. A teoria Darwinista poderia aqui sugerir que uma imediata activação adrenérgica terá sido a distinção fundamental entre a espécie que sobreviveu e se diferenciou e as espécies derrotadas na evolução. De facto a reacção basal, primária a estímulos, é a activação do sistema simpático ou adrenérgico. Os estudos pioneiros de Cannon (Cannon & De la Paz, 1911) no início do século basearam-se nas funções emergentes da medula supra-renal e do sistema simpático na manutenção da homeostasia interna (Cannon, 1914).

Para qualquer tipo de agressão, em segundos é activado o simpático e o seu prolongamento funcional, a medula supra-renal, com produção de catecolaminas até valores três a quatro vezes superiores aos normalmente encontrados em circulação. Entre estes, a adrenalina desempenha aqui um papel fundamental, porque se comporta como uma verdadeira hormona e portanto com órgãos-alvo definidos, juntamente com a noradrenalina cujo papel de neurotransmis-

sor, libertado nas terminações simpáticas é mais relevante nestas situações.

Os valores plasmáticos de noradrenalina quantificam predominantemente a actividade nervosa simpática, muito embora esta possa também ser segregada pela medula supra-renal. Isto ocorre especialmente em períodos de grande estimulação. Pelo contrário, a adrenalina deriva quase exclusivamente da produção na medula supra-renal. É importante referir que a antecipação do *stress*, como seja a pressuposição real ou imaginária de determinado perigo (ansiedade) é por si só um factor que desencadeia a secreção de adrenalina. O mesmo acontece com a dor, a exposição a temperaturas extremas, a hipoglicemia, a anóxia ou a hipotensão, entre outros. Desta forma, por intermédio de impulsos nervosos com aferências provenientes quer de receptores visuais, auditivos, térmicos ou de pressão, fazem com que neurónios terminais bem diferenciados segreguem neuro-transmissores, visto ser a medula supra-renal uma amálgama de células cromafins com as características de uma glândula endócrina, extremamente eficaz.

Dentre as acções das catecolaminas, as mais importantes prendem-se com o suporte básico da vida. Seria impossível sobreviver sem catecolaminas, uma vez que estas se opõem a um estado hipoglicémico (aumentando a glicose plasmática e diminuindo a sua utilização periférica), a disponibilização de energia a partir de reservas (através de processos bioquímicos como a glicogenólise,

a gluconeogénese e a lipólise), a elevação da pressão arterial, o aumento da contractilidade e do débito cardíaco, preparando desta forma o organismo em termos de adaptação metabólica, endócrina, cardiovascular e respiratória, para uma reacção de luta ou fuga imediata.

As alterações cardiovasculares e metabólicas que se fazem sentir após estimulação intensa, resultam da articulação entre o sistema simpático e o eixo hipotálamo-hipófiso-supra-renal, tanto a nível central como a nível periférico. De facto, a transformação de noradrenalina em adrenalina a nível medular está fortemente condicionada pelo cortisol, o que se confirma pela sua redução significativa após hipofisectomia e pelo seu incremento com a administração de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) ou de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (Mc Carthy, 1994). Do mesmo modo, a hiperactividade simpática observada após adrenalectomia pode ser diminuída pela administração de corticóides exógenos, o que aponta os esteróides supra-renais como protectores dos efeitos tóxicos adrenérgicos nos tecidos e como agentes permissivos das acções das catecolaminas (Mc Carthy & Gold, 1996).

Um aspecto interessante é o da "economia biológica". De facto, a vasoconstrição simpática arterial que ocorre em resposta ao *stress* abrange apenas os leitos vasculares que não intervêm na reacção de "fuga ou luta", como é o caso da pele, dos territórios esplâncnicos e renais, mas não se ve-

rifica em órgãos essenciais, como sejam os músculos, o coração, o cérebro ou os órgãos dos sentidos. Há também uma produção elevada de calor, sendo a regulação térmica essencial na adaptação, com início no momento do nascimento, onde a gordura castanha cujo metabolismo aleatório é activado pelo simpático via receptores β_3 , representa em certas espécies um importante componente metabólico para a produção calórica fundamental à homeotermia.

A acção inicial do sistema simpático, como foi já referido, através da libertação de adrenalina no sangue, leva a outras consequências também relacionadas com a resistência às agressões ambientais. Uma destas consequências é a retenção hídrica que se reflecte por um lado por um aumento da secreção de ADH, mas também por outro pela estimulação β -adrenérgica, que desencadeia nas células renais um aumento de produção de renina. Esta, além de aumentar a produção de aldosterona (provocando retenção salina), acentua a formação de Angiotensina II (AII). No seu conjunto, vasopressina e angiotensina reforçam os efeitos cardiovasculares das catecolaminas e justificam a subida tensional que se verifica geralmente em situações de *stress*. Em situações de *stress* simpático-adrenérgico intenso, a libertação local e sistémica de catecolaminas pode desencadear cascatas de epifenómenos hemostáticos e cardiovasculares que podem conduzir a acidentes agudos e até mesmo à morte, como o verificado em situações clínicas e experi-

mentais (Soares-Fortunato, 1990).

Outro aspecto importante é a adaptação supra-renal ao *stress* crónico. Numa situação aguda de *stress*, existe uma relação directa entre a intensidade do estímulo e a libertação de catecolaminas, o que faz com que as concentrações plasmáticas destas permitam inferir a intensidade do estímulo, como já foi comprovado em animais de laboratório. Uma situação de *stress* crónico, produz alterações morfo-funcionais na glândula supra-renal, o que parece aumentar os depósitos de catecolaminas nas células cromafins e nos terminais nervosos, bem como elevar a concentração de cálcio intracelular. A libertação de catecolaminas face a novos estímulos parece, no entanto, seguir padrões que não são tão lineares. De facto, se por um lado a resposta a um estímulo crónico se manifesta por uma menor libertação de catecolaminas (comparativamente ao efeito do mesmo estímulo em situações "de novo"), a resposta a um estímulo diferente num animal previamente submetido a *stress* crónico parece ser exagerada, em relação ao grau de biossíntese aumentada existente nesse sistema biológico (Mc Carthy, 1994).

A adaptação quer comportamental, quer fisiológica ao *stress*, é função de uma história de *stress* prévio que fornece uma plasticidade individual na forma de resposta a um novo agente agressor:

Habituação

– decréscimo de reactividade após estimulação crónica com um

mesmo estímulo. Manifesta-se por uma redução das catecolaminas plasmáticas após estimulação crónica comparativamente à primeira reacção, o que pode acontecer em poucos dias.

Sensibilização

– facilitação da resposta a um estímulo intenso, o que pressupõe um aumento crónico de catecolaminas para estímulos intensos, o que pode ser "não-adaptativo".

Desabituação

– hiperreactividade simpática a um estímulo "de novo" num contexto de estimulação crónica comparativamente a uma resposta face a esse estímulo de forma aguda.

É desta forma que uma situação de *stress*, consoante as suas variantes, pode traduzir-se num estado adaptativo ou num desequilíbrio homeostático.

Eixo Hipotálamo-hipófiso-tiroideu

A relação do sistema simpático com efectores hormonais ou nervosos de outra índole não está ainda bem esclarecida. A glândula tiróide foi, até ao conhecimento do eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu, considerada como um efector lento, pouco representativo face ao *stress* agudo. A sua acção depende da concentração sérica de TSH hipofisária (tirotropina), a qual é modulada pela TRH (factor de libertação hipofisário). A TSH leva à

produção de tiroxina (T_4) e de uma pequena fracção de triiodotironina (T_3). Grande parte da triiodotironina sérica provém da transformação periférica de T_4 em T_3 por uma reacção de desiodação, que ocorre em vários tecidos, inclusive no cérebro, sendo esta reacção modulada por estímulos externos e mediada em grande parte pelo simpático. Esta conclusão foi confirmada pela verificação de um aumento rápido de T_3 em tecidos cerebrais de ratinhos expostos a *stress* agudo (Friedman et al, 1999). A produção tecidular de T_3 é significativamente aumentada pela estimulação de receptores β -adrenérgicos, podendo no entanto em situações de carência nutricional, febre ou situações oncológicas, estar diminuída. Quando se impõe uma economia de precursores iodados, pode verificar-se a sua síntese de forma preferencial na glândula tiróide (Soares Fortunato, 1973), em relação à tiroxina. Habitualmente a sua produção depende da velocidade de síntese glandular (sendo esta um factor limitante), modulada por estimulação central do hipotálamo, através da TRH.

As acções biológicas das hormonas tiroideias, algumas delas sobreponíveis à da estimulação simpática (aumento do débito cardíaco, mobilização de reservas energéticas, termogénese), sugerem um sinergismo de actuação entre estes sistemas, o qual é visível em indivíduos hipertiroideus, onde são encontrados elevados níveis do segundo mensageiro que medeia a acção intracelular das catecolaminas, o AMP cíclico. Da

mesma forma, verifica-se laboratorialmente o aumento da resposta à estimulação adrenérgica, por intermédio do aumento do AMPc, em cultura de células na presença de T_3 , comparativamente aos efeitos da estimulação adrenérgica isolada. Independentemente deste sinergismo, o eixo tiroideu é capaz de se comportar como um efector agudo, como é o caso das elevações rápidas de TSH e T_3 após um bólus de TRH. Neste caso a hipótese de um aumento de produção periférica não justifica a produção rápida de T_3 , sendo evidente uma resposta central imediata face à estimulação tiroideia. Do mesmo modo, é hoje aceite que a própria TRH em associação com a TSH exerce efeitos estimulatórios sobre o cérebro, promovendo a facilitação da transmissão noradrenérgica, que por sua vez estimula a reacção de produção de T_3 (a partir de T_4) a nível cerebral. Os estudos de Mason assim o confirmam, através da diminuição de T_3 cerebral após a administração de propranolol (Mason, 1968). De facto, este efeito potenciador pode ser o factor responsável por elevações persistentes de T_3 em indivíduos com *stress* pós-traumático (Wang e Mason, 1999; Prange, 1999).

Se efectuarmos rapidamente uma revisão filo- e ontogenética verificamos que a hormona tiroideia tem um papel gradualmente mais importante à medida que subimos na escala animal. Este papel tem especial interesse nas espécies que sofrem metamorfose, como é o caso dos anfíbios, nos quais a concentração desta

hormona cresce consideravelmente nesse período, provavelmente pelo aumento da síntese proteica. As suas acções no crescimento e diferenciação como a condrogénese, a osteogénese e a potenciação da hormona de crescimento estão bem definidas, tal como na evolução que se verifica logo antes e após o nascimento, tendo a hormona tiroideia um papel crucial na formação e desenvolvimento do SNC. No cérebro do recém-nascido aumentam consideravelmente os receptores para a T_3 , diminuindo a sua degradação periférica, através da redução da 5'-monodeiodinase (enzima que catalisa a transformação de T_3 em 3,3' T_2 , inactiva). Desta forma, por intermédio da T_3 activa aumentam as funções de relação com o meio exterior como a atenção, os reflexos periféricos, a sensibilidade auditiva, o estado de alerta, a memória, a capacidade de aprendizagem e, curiosamente, o tónus emocional do indivíduo. De facto, em situações de ausência de hormonas tiroideias desde o nascimento, há um marcado atraso mental (cretinismo), assim como uma diminuição da resposta aos mais diversos estímulos.

Eixo hipotálamo-hipófiso-supra-renal

O medo, a ansiedade, ou a excitabilidade emocional desencadeiam respostas neurais no hipotálamo, nomeadamente no núcleo paraventricular, que se traduzem na libertação de CRH (hormona libertadora de corticotropinas) no sistema porta hipofisário, sendo esta hormona um

estimulante do sector corticotrófico da adenohipófise. Da mesma forma, o aumento de citocinas em circulação (em situações inflamatórias), bem como o aumento de ADH, serotonina, angiotensina II, acetilcolina e leptinas, resultam igualmente no aumento da produção de CRH. Com acções opostas encontram-se os opióides endógenos e o GABA (ácido gama-aminobutírico), com acções bem conhecidas a nível de receptores do SNC, entre outros. Embora inicialmente se pensasse que a libertação de CRH tivesse um efeito exclusivo nas células produtoras de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), conhecem-se actualmente receptores para a CRH na supra-renal, polpa esplénica e gânglios simpáticos, o que reforça a ideia de inter-relação entre as activações simpática e hormonal numa situação de *stress* agudo.

A ACTH, que pertence funcionalmente à família das "hormonas de *stress*", é o produto final da clivagem de um precursor, a pré-opiomelanocortina, segregada pelas células do hipotálamo e da hipófise. Esta hormona, activando a adenilciclase (e portanto aumentando o AMPc intracelular) a partir da membrana de células da zona fasciculada supra-renal, desencadeia em ritmos circadianos, a produção de cortisol. O cortisol é também o factor mais importante no "feed-back" da produção hormonal assim como da própria regulação hipotalâmica de neurotransmissores, tornando-se numa hormona indispensável à sobrevivência e, em particular, em situações de *stress*. A sua

produção, ao contrário da ACTH, não se limita a variações circadianas mas a valores que se podem elevar de forma transitória ou permanente (até dez vezes o seu valor normal) consoante o tipo e a intensidade do estímulo. Por outro lado, o cortisol endógeno pode estar permanentemente diminuído, como acontece na terapêutica prolongada com corticosteróides, os quais suprimem a produção de ACTH e cuja retirada brusca pode ser fatal.

O que torna o cortisol uma hormona fundamental à sobrevivência é, de facto, o seu papel na disponibilização de energia de uma forma rápida e eclética, o que significa a espoliação de reservas hepáticas (por glicogenólise e gluconeogénese), musculares (por proteólise e glicogenólise), adiposas (por lipólise e diminuição da extracção de glicose) e ósseas (por reabsorção da matriz proteica do tecido ósseo, causando osteoporose). Potencia ainda também as acções lipolíticas da ACTH, hormona de crescimento, glucagon e adrenalina.

As acções inibitórias do cortisol incidem na libertação de CRH a nível do hipotálamo, e na supressão imunitária. Após a elevação dos níveis plasmáticos de cortisol, verifica-se uma rápida depressão da produção de leucócitos, ao mesmo tempo que diminuem as suas funções na imunidade, como a capacidade de fagocitose e a secreção de citocinas inflamatórias (exercendo deste modo um outro mecanismo de retroacção negativa). É por esta razão que o cortisol tem sido extensivamente usado como anti-inflamatório e imunos-

supressor. Uma das exceções é a produção e comportamento dos polimorfonucleares que não alteram a sua capacidade fagocitária, ao mesmo tempo que segregam IL-6 e IL-1, interleucinas potentes que estimulam a produção de CRH (Mc Carthy, 1996).

Nos finais da década de 80, descobriu-se que além das suas funções pró-inflamatórias, as interleucinas estavam envolvidas na mediação de processos degenerativos cerebrais. De facto estão presentes em níveis quase indetectáveis no cérebro saudável, mas as suas concentrações são rapidamente elevadas por lesões cerebrais causadas pela isquemia, traumatismo ou pelo efeito de drogas excitotóxicas, contribuindo assim de forma directa para a degeneração ou alteração de funções cerebrais. Embora seja suposto que as suas acções se devam a uma resposta tecidular face a uma doença sistémica, estudos experimentais revelaram que a injeção de IL-1 nos ventrículos ou parênquima cerebrais mimetizava respostas como a febre, anorexia, alterações do sono, activação do eixo hipotálamo-hipófiso-supra-renal, alterações cardiovasculares e imunitárias (Rothwell e Luheshi, 1994; Rothwell e Hopkins, 1995; Rothwell, 1997; Rothwell, 1999).

Os mecanismos que medeiam a lesão cerebral prendem-se não só com a indução de febre (que acentua algumas formas de degeneração neuronal), edema e lesão da vasculatura cerebral, como também da libertação de óxido nítrico e outros radicais livres, activação do complemento, pro-

dução de CRH, entre outros. Estes achados podem ser revertidos ou atenuados *in vitro* através da injeção em tecidos cerebrais de um inibidor específico dos receptores da IL-1 (IL-1ra) (Rothwell, 1997), bem como pela intervenção dos inibidores das ICE (enzimas conversoras das interleucinas que as tornam substâncias activas), incluindo a diminuição de sintomas relativos a encefalomielite em modelos experimentais de esclerose múltipla (Martin e Near, 1995). Um dos mediadores mais aceites como efector das acções complexas da IL-1 é o CRH, tendo sido descrito um aumento de RNAm do CRH após trauma cerebral ou isquemia (Wong et al, 1995). Por sua vez, a injeção de um antagonista do CRH reduz consideravelmente as lesões encontradas no córtex em ratinhos (Roe et al, 1998). Por outro lado, parece haver uma acção neuroprotectora dos glucocorticóides, pois inibem a síntese de IL-1 não só nas células endoteliais, como na glia e tecido neuronal. Esta inter-relação e equilíbrio entre agentes neuroprotectores e neuro-degenerativos, à volta dos quais se encontra a IL-1 como agente crucial, ainda não está completamente compreendida, o que depende também de barreiras inerentes ao próprio tecido cerebral.

Interessante é a relação estabelecida entre IL-1, CRH e alterações do apetite. Estudos experimentais associaram estados anorexigénicos com aumentos de IL-1 e conseqüentemente de CRH (Uehara et al, 1989). Em situações de *stress*, há produção aumentada de CRH, o que corresponde

a uma diminuição do apetite (o mesmo se passa com um análogo da CRH, a Urocortina). Isto coaduna-se com os estados de hiperfagia que se verificam aquando da lesão dos núcleos paraventriculares do hipotálamo. Por sua vez, os glucocorticóides desempenham funções opostas, o que não parece depender do efeito inibitório que se verifica sobre a produção de CRH, quando as suas concentrações séricas aumentam. A sua acção prende-se com um delicado equilíbrio entre a estimulação da produção de neuropeptídeo Y (NPY-agente hiperfagiante) e da estimulação das papilas gustativas. As leptinas são substâncias anorexigénicas, que estimulam a nível central a secreção de CRH sendo produzidas nos adipócitos, aumentando em situações de *stress*. Ora a produção de glucocorticóides parece provocar uma diminuição da sensibilidade central e periférica à acção das leptinas, concomitantemente com a secreção de NPY, o que justifica acções antagónicas em relação à CRH, por vias alternativas.

Desta forma e com a descoberta de agentes progressivamente mais específicos como as orexinas, é possível compreender o comportamento alimentar em situações de *stress* ou a natureza de perturbações alimentares, como a anorexia nervosa (mimetizada de forma experimental por um aumento de concentração de Urocortina no LCR) (Owens e Nemeroff, 1991; Spina et al, 1999). Estando esta situação por via de regra associada a estados depressivos e verificando-se nestes uma hiperactivação do eixo

hipotálamo-hipofisário-supra-renal não inibida pelo cortisol, é assim possível estabelecer relações causais nestes quadros clínicos e comportamentais (Jacobson, 1999).

Outros derivados da pré-opiome-lanocortina, como as β -endorfinas, são igualmente segregados em situações de *stress* por fragmentação da molécula-mãe. Estas, juntamente com as encefalinas designadas "opiíides endógenos", estão significativamente elevados após uma agressão. Pensa-se que também serão segregadas por células inflamatórias, exercendo assim um importante efeito antinociceptivo quer a nível local, em tecidos ou órgãos lesados por diminuição da inflamação, quer na inibição de receptores dolorosos (μ , κ , δ). Estes "opiíides endógenos" exercem alterações metabólicas pouco claras e aparentemente contraditórias como sejam a indução de hiperglicemia por secreção de glucagon, e de hipoglicemia por secreção de insulina pancreática. Parece também existir uma relação directa dependente da dose, entre o nível de opiíides endógenos e a inibição da proliferação e diferenciação de linfócitos e PMN's.

Na relação complexa que se estabelece entre sistema endócrino e *stress*, não poderiam aqui ser deixadas de referir as gonadotrofinas. A LHRH (hormona libertadora de hormona luteinizante) é, à semelhança da CRH, produzida no hipotálamo, sendo depois transportada até à hipófise anterior, para estimular a secreção de LH e FSH, sendo as gónadas os principais alvos, com produção de

estrogénios, progesterona e androgénios. A produção de LHRH é por sua vez frenada pela CRH, prolactina e hormonas sexuais, o que vem confirmar o que havia já sido verificado: em situações de *stress* a produção de LH e FSH está deprimida, justificando situações de amenorreia ou diminuição da libido que se verificam após *stress* prolongado. A prolactina (estimulada pela TRH), exerce também um efeito supressor da libertação de LH/FSH, o que reforça o conceito anterior, pois como é sabido esta hormona em níveis elevados confere um efeito anti-concepcional, que normalmente é verificado durante o período de amamentação ou em situações de *stress*.

Envelhecimento, *stress* crónico e imunidade

Nos últimos tempos, tem-se dado especial atenção à relação entre envelhecimento e *stress*. A associação ou interrelação entre *stress* crónico e respostas ao *stress* devidas ao envelhecimento, têm sido testadas quer em ratinhos quer mais recentemente, em humanos.

Foi verificado em ratinhos, que os animais mais velhos apresentavam respostas mais intensas a um estímulo (nomeadamente uma elevação exagerada de corticosterona sérica) bem como um aumento do tempo de retorno a condições basais pré-estimulação. Isto reflecte o que Reul (Reul et al, 1988) descreveu como uma diminuição na quantidade de receptores para os corticosteróides no hipocampo, levando à teoria da "cascata dos

corticosteróides". O hipocampo é uma área cerebral especialmente vulnerável, sendo alvo de hormonas de *stress*, dotado de uma plasticidade, que sendo modulada por corticóides endógenos, aminoácidos excitatórios e outros neuromediadores, provoca alterações orgânicas significativas. Assim, face a uma situação de *stress* agudo, crónico ou repetitivo, verifica-se quer uma atrofia (que pode ser reversível), quer a supressão da sinaptogénese em neurónios pertencentes a áreas cerebrais, como por exemplo o giro dentado, responsável assim por alterações da memória, da percepção espacial, entre outras (Mc Ewens et al, 1999). Assim, neste contexto, episódios consecutivos de *stress*, traduzindo elevações de corticosteróides, estão associados a uma diminuição dos receptores para os mesmos. Este fenómeno, associado à diminuição natural dos mesmos que se verifica com o envelhecimento, contribui também para uma "dessensibilização" do hipocampo e outras estruturas centrais ao efeito dos corticosteróides, o que explica as elevações de cortisol face ao *stress* em indivíduos mais velhos. Esta teoria associa o envelhecimento (só por si não justifica este fenómeno) ao *stress* crónico, o que de certa forma se adapta aos resultados ambíguos encontrados na experimentação em humanos, onde a secreção basal de cortisol em idosos não se encontra alterada (Gotthardt et al, 1995). Desta forma observa-se que nesses indivíduos idosos, a secreção basal de cortisol não se altera, mas sim o ponto de regulação hipocampo-

-hipotalâmica (aferido para valores superiores), reflectindo um excesso de resposta face ao *stress* agudo. Em situações de *stress* crónico, que geralmente se acompanham de hipercortisolémia, a resposta endócrina a um estímulo "de novo" não é tão intensa como em sujeitos sem história prévia (menor secreção de ACTH, menor pico de cortisol), sendo no entanto sobreponível a resposta simpática, avaliada pelas suas manifestações periféricas (aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial). Esta heterogeneidade é acompanhada também de alterações na função imune, nomeadamente no sentido de existir uma redistribuição periférica das células NK.

O *stress* crónico, particularmente o *stress* psicológico, facilita a geração de respostas desajustadas face a um agente desencadeador de *stress* de novo, como sejam um grau elevado de mal-estar subjectivo, grandes níveis séricos de adrenalina e níveis diminuídos de β -endorfinas. Também no decorrer do envelhecimento os "pacemakers" circadianos endógenos, dependentes da actividade do núcleo supraquiasmático hipotalâmico, alteram os ciclos de vigília/sono por diminuição da produção de melatonina. Não só os ciclos de sono se alteram como também as suas características, havendo uma menor duração dos mesmos (Dijk et al, 1999).

As respostas imunes face ao *stress* encontram-se alteradas traduzindo-se em valores elevados de IL-1, que apresentam valores séricos ou contagens cronicamente alteradas, só se mani-

festando em alterações disfuncionais, numa situação com carácter agudo. As alterações da imunidade após trauma agudo estão intimamente dependentes da activação adrenérgica, especialmente a activação dos receptores β_2 , o que parece estar relacionado não só com as alterações na distribuição periférica dos linfócitos NK, mas também com a sua citotoxicidade intrínseca, uma vez que este sub-tipo linfocitário detém entre todos a maior concentração de receptores adrenérgicos. Segundo alguns autores, a deficiente libertação de β -endorfinas face ao *stress* crónico está associada de forma directa com a diminuição de actividade dos linfócitos NK, embora não haja correlação entre a sua capacidade lítica e o nível hormonal (Pike et al, 1997).

Tendo por base estes conhecimentos, a relação entre doentes neoplásicos e humor (nomeadamente perturbações depressivas, que constituem uma forma de *stress* crónico) foi também estudada apresentando resultados promissores. Há, no entanto, um longo caminho a descobrir na investigação da relação entre *stress* e imunidade.

Stress celular

O *stress* celular caracteriza-se geralmente pela indução de proteínas de conformação anormal ou pela sua desnaturação. Este processo inicia-se por alterações na transcrição nuclear, na tradução e síntese inapropriadas de proteínas intracelulares ou membranares, que em último caso vão desequilibrar os mecanismos de funcio-

namento ou a relação com os estímulos externos. Ocorre de forma ubiqüitária, condicionando vários estadios patológicos e/ou senescentes.

A resposta natural a este *stress* celular caracteriza-se pela expressão de determinados genes, existente em praticamente todos os seres, desde o mais rudimentar ao mais diferenciado. Os produtos deste material genético são um tipo particular de proteínas protectoras, induzidas não só pelo *stress* térmico, mas também por alterações extremas da concentração de iões, osmóis, gases e substâncias tóxicas. A síntese destas proteínas exerce-se de forma paralela à activação do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal, denominando-se "Heat Shock Proteins" (HSP). Existem numerosas famílias de HSP agrupadas segundo a sua homologia molecular e caracterizam-se por uma grande diversidade quanto à sua localização dentro da célula, grau de inducibilidade e especificidade tecidual (Feder e Hoffmann, 1999).

Os mecanismos moleculares de acção das HSP traduzem-se na produção de protectores osmóticos como os polióis, a modificação da membrana lipídica celular, a expressão de enzimas de compensação e neutralizadores de radicais livres (citocromo P450, dismutase do superóxido, antioxidantes). Além disso, participam como importantes transportadores das hormonas esteróides no meio intracelular. Isto justifica a sua intensa síntese em períodos de grande actividade metabólica como sejam a gametogénese ou o crescimento.

A maioria das situações de *stress* celular estudadas referem-se ao *stress* térmico. Além de permitir um amplo campo de estudo que envolve espécies distintas, na maioria delas qualquer situação de *stress* compreende um componente de hipertermia, que é por si só um forte estímulo para o factor de transcrição das HSP, o HSF (*Heat Shock proteins transcription factor*). No entanto, a síntese de HSP surge em resposta a agressões/estímulos variados, de diferentes especificidades. A título de exemplo, descrevem-se as HSP 65 como importantes agentes envolvidos na regulação da carcinogénese e factores de regressão de tumores malignos; as HSP 70 como indutores de tolerância à isquemia, à radiação UV e à recuperação pós-isquémica; as HSP 90 como indutores de tolerância à isquemia, apoptose, estando ainda associadas à função dos receptores dos glucocorticóides, e o próprio HSF como agente modulador da ovogénese e do desenvolvimento.

Embora situações específicas tenham sido descritas e atribuídas a determinadas HSP, ainda se situam no campo experimental com débeis correlações fisiopatológicas, sendo uma delas o envelhecimento. À medida que este vai acontecendo, ocorre uma maior desnaturação proteica intracelular. Isto parece ser o fruto não só da diminuição da capacidade celular de expressar HSP (na diminuição quer da sua transcrição quer da velocidade de síntese proteica das mesmas), mas também da capacidade destas mitigarem a acção de

agressores que actuam sobre as proteínas celulares, o que em última instância conduz à mortalidade. Dum ponto de vista global, aproximamos-nos, por assim dizer, do final de uma fase descritiva.

A função celular começa a sua integração de uma forma global com efectores locais ou à distância. A sua tradução, quer em fenómenos naturais, quer em situações patológicas, permanece ainda em aberto de forma a articular-se com tudo aquilo que já conhecemos sobre o *stress*.

CONCLUSÃO

Do exposto ressalta que a resposta ao *stress* é completa e não se esgota num único mecanismo. De facto, há uma complexa interacção entre sistemas, células e neurotransmissores, que proporcionam, consoante o estado basal e as vias alternativas de cada organismo, respostas e comportamentos manifestamente particulares. Continuamos, no entanto, a questionar-nos se é possível abolir esta reactividade que tantas manifestações deletérias causa. Esta interrogação já percorreu a mente de curiosos e investigadores, como a busca do elixir da eterna juventude.

Há já algumas substâncias de síntese, cujos efeitos parecem opôr-se aos acima descritos em resposta ao *stress*. Por exemplo, a "Antialarmina", antagonista selectivo para os receptores 1 da CRH, já foi descrita como neutralizadora do medo condicionado e de uma forma mais ampla, como bloqueante das sequelas comporta-

mentais após acção de *stress*, o que se reveste de suma importância em situações como a bulimia ou o *stress* pós-traumático (Terence Deak et al, 1999). Não podemos, no entanto deixar de nos reportar à nossa era e avaliá-la com um certo cepticismo as descobertas que se sucedem a um ritmo cada vez mais alucinante. As possibilidades futuras de actuação estão suspensas em grande parte sob a expectativa de novos e mais específicos agentes, que, no espectro de fenómenos moleculares e nucleares, nos envolvam além da juventude, a tranquilidade perdida ou evitem as sequelas da sua perda.

Abstract

Stress and its manifestations have been extensively studied during the last years because of their associated morbidity and mortality. The better way to deal with complications and to improve research in the future is the knowledge of their mechanisms.

In this article, we present the molecular and physiological mechanisms related with stress in a broad and clear view, taking into account both the old concepts and the most recent information about the subject.

BIBLIOGRAFIA

1. Cannon WB, de La Paz D. Emotional stimulation of adrenal secretion. *Am J Physiol* 1911; 28: 64-70.
2. Cannon WB. The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researches. *Am J Physiol* 1914; 25: 256-282.

3. Deak T, Nguyen KT, Ehrlich AL, Watkins LR, Spencer RL, Maier SF, Licinio J, Wong M, Chrousos GP, Webster E, Gold PW. The impact of the nonpeptide corticotropin-releasing hormone antagonist antalarmin on behavioral and endocrine responses to stress. *Endocrinology* 1999; 140: 79-86.
4. Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol* 1999; 16: 611-627.
5. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones and the stress response: Evolutionary and Ecological Physiology. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 243-82.
6. Friedman Y, Bacchus R, Raymond R, Joffe RT, Nobrega JN. Acute stress increases thyroid hormone levels in rat brain. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 234-7.
7. Gotthardt U, Schweiger U, Fahrenberg J, Lauer CJ, Holsboer F, Heuser I. Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *Am J Physiol* 1995; 268: R865-73.
8. Jacobson L. Glucocorticoid replacement, but not corticotropin-releasing hormone deficiency, prevents adrenalectomy-induced anorexia in mice. *Endocrinology* 1999; 140: 1.
9. Martin MU, Near SL. Protective effect of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on experimental allergic encephalomyelitis in rats. *J Neuroimmunology* 1995; 61: 241-245.
10. Mason JW. A review of psychoendocrine research on the pituitary-thyroid system. *Psychosom Med* 1968; 30: 666-81.
11. Mc Carthy R. Regulation of plasma catecholamine responses to stress. *Semin in Neurosciences* 1994; 6: 197-204.
12. Mc Carthy RM, Gold PE. Catecholamines, stress and disease: A Psychological Perspective. *Psychosom Med* 1996; 58: 590-597.
13. Mc Ewen BS, Harold, Hatch MM. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105-22.
14. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and Pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 425-473.
15. Pike JL, Smith TL, Hauger RL, Nicassio PM, Patterson TL, McClintick J, Costlow C, Irwin MR. Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine and immune responsivity to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom Med* 1997; 59: 447-457.
16. Prange AJ Jr. Thyroid Axis Sustaining Hypothesis of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychosom Med* 1999; 61: 139-140.
17. Reul JM, Tonnaer HM, de Kloet R. Neurotrophic ACTH analogues promotes plasticity of type I corticosteroid receptors in brain of senescent male rats. *Neurobiol Aging* 1988; 9: 253-260.
18. Roe SY, McGowan EM, Rothwell NJ. Evidence for the involvement of corticotropin releasing hormone (CRH) in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Eur J Neuroscience* 1998; 2: 553-559.
19. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends in Neurosciences* 1995; 18: 130-136.
20. Rothwell NJ, Luheshi GN. Pharmacology of interleukin-1 actions in the brain. *Adv in Pharmacol* 1994; 25: 1-20.
21. Rothwell NJ. Cytokines-killers in the brain? *J Physiol* 1999; 514: 3-17.
22. Rothwell NJ. Neuroimmune interactions: the role of cytokines. *Brit J Pharm* 1997; 121: 2648-52.

23. Selye H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1978; 61: 692-699.
24. Soares-Fortunato JM. Comportamento plaquetário em *stress*. Lição à escolha em provas de Agregação. Faculdade de Medicina do Porto, 1990.
25. Soares-Fortunato JM. Iodo e hormonogénese tiroideia. Dissertação de Doutoramento. Faculdade de Medicina do Porto, 1973.
26. Spina M, Merlo-Pich E, Chan RKW, Basso AM, Rivier J, Vale W, Koob GF. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996; 273: 1561-1564.
27. Uehara A, Sekiyia C, Takasugi Y, Nakimi M, Arimura A. Anorexia induced by IL-1: involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* 1989; 257: R613-617.
28. Wang S, Mason J. Elevations of serum T₃ levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med* 1999; 61: 131-138.
29. Wong ML, Loddick SA, Bongiorno PB, Gold PW, Licinio J, Rothwell NJ. Focal cerebral ischemia induces CRH mRNA in rat cerebral cortex and amygdala. *Neuroreport* 1995; 6: 1785-1788.