



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAQUEL ALMEIDA BRANCO

***A RESPOSTA AO STRESS – PONTO DE VISTA
FISIOPATOLÓGICO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

JANEIRO/2018

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

A RESPOSTA AO STRESS – PONTO DE VISTA FISIOPATOLÓGICO

RAQUEL ALMEIDA BRANCO¹

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO²

PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM³

^{1,2,3}Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹ raq.branco.93@gmail.com

² apinto@uc.pt

³ atodobom@fmed.uc.pt

JANEIRO/2018

Índice

Resumo.....	4
<i>Abstract</i>	6
Introdução.....	8
Materiais e métodos	12
Desenvolvimento.....	13
1. Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal	14
2. Sistema nervoso central	23
3. Resiliência	29
4. Mecanismos de <i>coping</i>	36
Discussão e conclusão	43
Bibliografia.....	47

Resumo

Introdução: O stress é uma resposta fisiológica que pretende restabelecer a homeostasia quebrada pela ação de stressores internos ou externos. Em situações agudas e face a níveis moderados de stress este contribui para a sobrevivência do indivíduo e para o desenvolvimento de mecanismos adaptativos, verificando-se o oposto em situações de stress crónico, que acarretam consequências para o seu bem-estar. A resistência face ao stress (resiliência) sofre uma forte variabilidade interindividual, para a qual contribuem diferentes mecanismos de *coping*. Tendo em conta a crescente prevalência de níveis excessivos de stress e das patologias associadas, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais mecanismos do stress, bem como sobre a resiliência individual e sugerir estratégias que sejam capazes de atenuar as suas consequências e potenciar respostas adaptativas.

Materiais e métodos: Foram pesquisados artigos de revisão recentes nas bases de dados *The Cochrane Library* e *PubMed* e recorreu-se ao livro “Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações” de Anabela Mota Pinto.

Resultados e discussão: A resposta ao stress tem um envolvimento multissistémico mas depende maioritariamente do sistema neuroendócrino, sobretudo do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e respetivos glicocorticóides e do sistema nervoso central e autónomo, que contribuem para a sobrevivência numa fase aguda. No caso de exposições crónicas verifica-se uma desregulação destes mecanismos, o que cursa com uma hiperativação do referido eixo, com excessiva libertação de glicocorticóides e desregulação dos ritmos circadiano e ultradiano associados. Também a nível do sistema nervoso central se verificam alterações estruturais e funcionais, com aumento do volume e da ação da amígdala mas

diminuição do tamanho do hipocampo e córtex pré-frontal. Estas são respostas não adaptativas e podem potencializar patologia no indivíduo, quer a nível mental (como depressão *major* e perturbação de stress pós-traumático), quer físico (como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e imunossupressão). Não obstante, nem todos os indivíduos submetidos a estes estímulos desenvolvem consequências na sua saúde, o que denota haver uma variabilidade interindividual na resiliência, influenciada por múltiplos fatores endógenos e exógenos. No sentido de atenuar ou prevenir estes efeitos negativos é essencial que se desenvolvam mecanismos de *coping* adequados, de entre os quais se está a estudar o efeito do *mindfulness*, das terapias cognitivo-comportamentais e de algumas terapias mente-corpo como a meditação e o *yoga*, que já mostraram contribuir para a atenuação do stress e da dor.

Conclusão: Apesar de estudos mais extensos, aprofundados e uniformes serem necessários, algumas estratégias como o *mindfulness* e as terapias cognitivo-comportamentais têm mostrado benefícios na redução do stress, contribuindo para a atenuação das suas consequências e para a melhoria da qualidade de vida, mesmo em doenças como o cancro e esclerose múltipla, devendo assim incentivar-se a sua prática.

Palavras-chave: Stress; Resposta ao stress; Resiliência; Fisiopatologia.

Abstract

Introduction: Stress is a physiological response that aims to restore homeostasis broken by the action of internal or external stressors. In acute situations and in the face of moderate levels of stress, this contributes to the survival of the individual and to the development of adaptive mechanisms. The opposite occurs in situations of chronic stress that have consequences for their well-being. Resistance to stress (resilience) suffers a strong interindividual variability, to which different coping mechanisms contribute. Taking into account the increasing prevalence of excessive levels of stress and associated pathologies, this work aims to perform a literature review on the main mechanisms of stress as well as on individual resilience and to suggest strategies that are able to mitigate the consequences of stress and enhance adaptive responses.

Materials and methods: Recent review articles in the Cochrane Library and PubMed databases were searched and the book "Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações" by Anabela Mota Pinto was consulted.

Results and discussion: The stress response has a multisystemic involvement but it mainly depends on the neuroendocrine system, especially the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its glucocorticoids and the central and autonomic nervous systems, which contribute to the survival in an acute phase. In the case of chronic exposures there is a deregulation of these mechanisms, with a hyperactivation of that axis, with excessive release of glucocorticoids and deregulation of the associated circadian and ultradian rhythms. Furthermore, in the central nervous system there are structural and functional changes, with an increase in the volume and action of the amygdala, but a decrease in the size of the hippocampus and prefrontal cortex. These maladaptive responses may potentiate pathology,

either mental (such as major depression and posttraumatic stress disorder) or physical (such as diabetes mellitus, hypertension and immunosuppression). However, not all individuals undergoing these stimuli have health consequences which suggest an interindividual variability in resilience that is influenced by multiple endogenous and exogenous factors. In order to mitigate or prevent these negative effects it is essential to develop adequate coping mechanisms, among which one is studying mindfulness, cognitive-behavioral therapies and some mind-body therapies such as meditation and yoga, which have already shown some attenuation of stress and pain.

Conclusion: Although more extensive, thorough and uniform studies are needed, some strategies such as mindfulness and cognitive-behavioral therapy have shown benefits in reducing stress, contributing to attenuation of its consequences and to the improvement of quality of life, even in diseases such as cancer and multiple sclerosis. Therefore their practice should be encouraged.

Keywords: Stress; Stress response; Resilience; Physiopathology.

Introdução

O stress é definido como sendo uma resposta do organismo a ameaças ou a situações entendidas como tal e que são responsáveis por alterarem o estado de equilíbrio do indivíduo, englobando assim um conjunto de reações que têm por objetivo restabelecer um ponto de homeostasia. Estas ameaças são designadas por stressores, dos quais se distinguem dois tipos: os físicos (mais objetivos, como é o caso de lesões ou exposição a temperaturas extremas) e os psicológicos (como por exemplo exigências profissionais desmedidas ou divórcio), que podem coexistir.

O stress também pode ser classificado como agudo ou crónico, sendo que neste último não há um retorno à situação de equilíbrio inicial, verificando-se sim a manutenção de um estado de stress, que pode inclusive tornar-se independente do agente que o despoletou (1).

Nem todo o stress pode ser considerado prejudicial. De facto, estímulos stressantes em quantidades moderadas e de forma controlada são essenciais à sobrevivência das espécies e à adaptação do indivíduo. Há, no entanto, algumas características que influenciam a capacidade de adaptação ao stress, nomeadamente a altura em que ocorre e em que se origina a resposta, a variabilidade individual, a repetição do estímulo (se repetido, o organismo tende a desenvolver uma resposta adaptativa) e ainda o controlo que o indivíduo tem sobre o stressor (2).

O processo pelo qual o organismo se adapta ao stress é chamado de alostase e tem por base 2 grandes sistemas: o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA) e o sistema nervoso autónomo (SNA). Para além destes, também são essenciais interações não-lineares que envolvem o sistema metabólico e inflamatório. O cérebro é o órgão central neste processo, sendo responsável por classificar os estímulos como stressantes ou não, armazenar memórias

e regular as respostas que podem ser protetoras ou ter efeitos deletérios. Estudos mostram que face ao stress crónico existem alterações estruturais e funcionais (como o aumento ou diminuição das dendrites e da densidade das sinapses, dependendo da região cerebral, e inibição da neurogénese no giro dentado), afetando sobretudo o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal (CPF). Em suma, pode assim afirmar-se que a alostase é um fenómeno que requer a integração de respostas dos sistemas autónomo, endócrino, imune, inflamatório, metabólico e comportamental (2,3).

No caso de não haver uma correta adaptação a situações de stress crónico, diversas consequências deletérias para a saúde podem surgir, englobando não só patologias do foro psicológico (como depressão *major*, ataques de pânico e perturbação de stress pós-traumático (PTSD) (4)), mas também físico (como hipertensão arterial (HTA), aterosclerose, síndrome metabólica, diabetes *mellitus* (DM), osteoporose, imunodepressão, infertilidade e ainda doenças neurodegenerativas como a doença de *Alzheimer*) (1,5).

É importante ter em consideração que nem todos os indivíduos manifestam o stress de igual forma, podendo este apresentar-se sob a forma de ansiedade, raiva, estados depressivos, alterações cutâneas e digestivas e ainda imunossupressão (2). Para além disso, apenas um número de indivíduos é que desenvolve consequências relacionadas (por exemplo, apenas 20 a 25% dos indivíduos submetidos a eventos altamente stressantes é que desenvolvem depressão *major*). Assim sendo, é relevante introduzir o termo “resiliência”, que se refere à capacidade que o indivíduo tem de lidar (*coping*) e ultrapassar as situações stressantes a que é exposto, evitando desta forma as diversas consequências associadas. A resiliência pode expressar-se como uma menor suscetibilidade aos efeitos deletérios do stress ou como uma recuperação mais rápida face aos mesmos, sendo que estes processos podem envolver diferentes regiões cerebrais e alterações neuroquímicas (4).

A diferente resposta dos sistemas envolvidos, que pode indiciar maior suscetibilidade a consequências neuropsiquiátricas e físicas, está relacionada com vários fatores, entre os quais se podem referir as experiências dos primeiros anos de vida, fatores hereditários e a exposição a situações stressantes. É ainda evidente existir uma diferença entre sexos no que diz respeito ao aparecimento de doenças psiquiátricas relacionadas com o stress, o que aponta para a influência dos esteroides gonadais na resposta e suscetibilidade do indivíduo. Os idosos são também mais vulneráveis, já que existe uma menor resistência ao stress e uma menor e mais lenta recuperação após estas situações. Estudos realizados em macacos sugerem que estas alterações associadas à idade ocorrem por uma diminuição da resposta do cortisol (1,5).

As atuais e cada vez mais rigorosas exigências físicas, psicológicas e emocionais patentes na nossa sociedade contribuem para o visível aumento dos casos de stress crónico e patológico, o que levou, em 2003, a Organização Mundial de Saúde a considerar o stress como uma epidemia mundial (1). A Medicina é uma das áreas profissionais grandemente afetadas, quer pelas condições e quantidade de trabalho (que afeta sobretudo a Medicina Interna e a Cirurgia), quer pela sobrecarga emocional que o lidar com doentes acarreta (afetando mais a Pediatria, Ginecologia e Neurologia) (6). Assim sendo, é essencial que sejam estudadas e implementadas estratégias que contribuam para o desenvolvimento de mecanismos de *coping* mais eficientes. Uma das técnicas que está a ganhar importância na forma como lidar com o stress é o *mindfulness*. Este é um exercício que tem por objetivo que a pessoa esteja atenta ao momento presente, sem qualquer tipo de julgamento, o que envolve a capacidade de controlar e direcionar a atenção e as emoções. Os praticantes desta atividade dizem ter menor perceção do stress e estudos demonstram que este treino tem médio a elevado efeito em problemas emocionais e relacionais, efeitos médios na capacidade de atenção e apenas pequenos efeitos na vertente cognitiva. Este exercício está ainda associado a alterações corticais que contribuem para uma diminuição da preocupação, ansiedade,

depressão e alexitimia (dificuldade em identificar e descrever as emoções) (7). Não obstante, o *mindfulness* é uma técnica que ainda está numa fase bastante inicial de estudo. Assim, permanece de sobejá importância a necessidade de se conhecerem os mecanismos fisiopatológicos associados ao stress crónico, por forma a serem implementadas medidas capazes de o atenuar. Desta forma, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos fisiopatológicos do stress e sobre as consequências deletérias associadas, bem como sugerir estratégias que sejam capazes de alterar esta resposta para que um novo equilíbrio saudável seja atingido, com potenciais efeitos positivos na saúde, longevidade e qualidade de vida.

Materiais e métodos

Para a realização deste trabalho foi feita uma revisão de artigos que abordassem o stress e a resposta ao stress, a resiliência dos indivíduos e os mecanismos de *coping*.

Com esse intuito foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados de literatura científica *The Cochrane Library* e *PubMed* com o termo “*psychological stress*”. Posteriormente foram feitas mais duas pesquisas na base de dados *PubMed* com os seguintes filtros: artigo de revisão, texto completo gratuito, publicado entre 2013 e 2017, em inglês, português ou espanhol. A primeira pesquisa foi feita com a equação “*Stress, Psychological/pathology*”[MeSH] OR “*Stress, Psychological/physiopathology*”[MeSH], de onde se selecionaram 150 artigos para leitura com base no *abstract*. Mais tarde foi feita uma nova pesquisa com a equação “*Stress, Psychological*”[MeSH] AND “*adaptation, psychological*”[MeSH Terms] OR “*coping*[Text Word]” de onde se selecionaram 114 artigos. Finalmente, para completar alguma informação, foi feita uma pesquisa com o termo MeSH “*mindfulness*”, mantendo-se os mesmos filtros.

Para além destes artigos, também se recorreu ao livro “Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações” de Anabela Mota Pinto.

Desenvolvimento

O stress caracteriza-se por uma quebra do equilíbrio dinâmico interno devido à ação de stressores, o que despoleta uma resposta fisiológica e comportamental que tem por objetivo restabelecer a homeostasia perdida. Assim sendo, estímulos agudos vão ativar o sistema de stress, cujo núcleo é constituído pelo sistema da hormona libertadora de corticotropina (CRH) e pelo sistema locus coeruleus/norepinefrina (LC-NE). A partir desta porção central partem os seus efetores, nomeadamente o eixo HHA (que controla a libertação de glucocorticoides (GC)) e o SNA, mais precisamente o sistema nervoso simpático (SNS) e a medula adrenal (através da libertação de epinefrina e NE). Apesar deste ser o esqueleto que regula o processo de resposta ao stress, vários outros fatores exercem a sua influência (como neurotransmissores (NT), citocinas e fatores de crescimento) (8).

Todos estes mecanismos, mas sobretudo os corticoides e a neurotransmissão adrenérgica, são responsáveis por respostas fisiológicas rápidas face a situações stressantes, como o aumento da tensão arterial (TA), da frequência cardíaca (FC), da ventilação e do estado de vigília. Ainda assim, para garantir a sobrevivência, estes mecanismos têm de exercer alterações no sistema nervoso central (SNC) (como no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal (CPF), ricos em recetores de GC (GRs) e recetores adrenérgicos) que permitam a integração e memorização do evento, para que em situações semelhantes futuras se gere uma resposta mais eficiente (9).

1. Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

O HHA é considerado o esqueleto que sustenta a resposta ao stress. De facto, face a um estímulo stressante, é secretada a CRH que vai estimular a libertação de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) a partir da hipófise anterior, mais precisamente dos corticotrofos. Por sua vez, a ACTH vai atuar no córtex da suprarrenal (SR), estimulando a libertação de cortisol (corticosterona nos outros animais), que é considerada a principal hormona envolvida na resposta ao stress.

A CRH é um péptido constituído por 41 aminoácidos, produzida pelo núcleo paraventricular hipotalâmico (NPH) e libertada no infundíbulo hipofisário em direção à adenohipófise. Esta hormona apresenta 2 recetores, ambos acoplados à proteína G: CRHR1 e CRHR2 (este último com as isoformas CRHR2a, CRHR2b e CRHR2c). Estes recetores têm diferentes localizações e afinidades para com os seus ligandos, estando os CRHR1 (com maior afinidade para a CRH) localizados na hipófise e no cérebro e os CRHR2 no SNC, músculo cardíaco e esquelético e testículos. O stress, para além de levar ao aumento dos níveis de CRH, é também responsável por uma maior expressão de CRHR1, cuja ativação aumenta a capacidade de resposta a estes estímulos. Contrariamente ao que se pressuponha inicialmente, a CRH não é apenas expressa a nível central, tendo sido encontrada, em humanos, a nível das glândulas SR, pele, timo, baço, pâncreas, intestino, leucócitos, coração, testículos, endométrio, ovário e placenta. Algumas investigações apontam ainda para a participação da CRH nos processos inflamatórios e na apoptose de macrófagos, miócitos cardíacos e células adrenais, renais, do cólon e do endométrio (10,11). A CRH é uma hormona indispensável à correta resposta ao stress, na medida em que regula os mecanismos endócrinos e simpáticos a nível do NPH. Ainda assim, a expressão desta hormona a nível extra-hipotalâmico tem um papel importante pois os seus níveis elevados em algumas regiões

cerebrais envolvidas na resposta ao stress, como o núcleo central da amígdala (CeA), *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST) e LC, contribuem para mediar as respostas comportamentais e subjetivas a este tipo de estímulos (12). As vias hipotalâmicas e extra-hipotalâmicas da CRH, em conjunto com as catecolaminas centrais (sobretudo a NE e dopamina), regulam as vias motivacionais cerebrais por forma a influenciar os processos cognitivos e comportamentais necessários à adaptação e homeostasia (11).

Como já referido, a CRH é libertada para o sistema porta-hipofisário e vai-se ligar aos CRHR1 localizados na adenohipófise, potenciando a libertação de ACTH para a circulação sistémica. A ACTH é formada a partir da pró-opiomelanocortina (POMC), de onde têm também origem a β -endorfina (β -END), lipotropinas (LPHs) e hormonas estimulantes de melanócitos (MSHs), por ação das pró-hormona convertases 1 e 2 (PC1 e PC2). Apesar da CRH ser o principal estímulo para a libertação de ACTH, esta é também influenciada por diversas outras substâncias como a hormona antidiurética (ADH) que, apesar de ter pouca capacidade de estimular diretamente a libertação de ACTH, potencia fortemente a ação da CRH. É ainda importante referir que se supõe que a ADH tenha um papel significativo na regulação do ritmo circadiano nos humanos, bem como na adaptação do eixo HHA ao stress crónico em estudos com roedores (8). A estimulação da libertação da ACTH pela ADH é feita por intermédio dos recetores 1B localizados nos corticotropos da adenohipófise. Para além destes, existem os recetores 1A, localizados a nível central no septo lateral, hipotálamo, BNST, hipocampo, amígdala e tronco cerebral, que estão associados aos efeitos comportamentais da ADH como aumento da agressividade, medo e ansiedade (11).

Após a sua libertação para a circulação sistémica, a ACTH vai atuar ao nível do córtex da SR levando à produção de cortisol, de androgénios (sobretudo dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA) e ainda de aldosterona, esta última em menor quantidade. Para

isso, a ACTH liga-se a recetores acoplados à proteína G de alta afinidade, recetores estes que sofrem alterações conformacionais que permitem a estimulação da adenilciclase. Esta, por sua vez, leva a um aumento do AMPc intracelular, com consequente ativação da proteína cinase A (PKA), sendo esta via o principal regulador dos genes envolvidos na síntese de GC (8).

Como referido, a ativação do eixo HHA vai culminar na libertação de hormonas corticosteroides da SR, mais precisamente de corticosterona nos roedores e de cortisol nos humanos. Esta é considerada a principal hormona da resposta ao stress já que é essencial para que se restabeleça a homeostasia, interferindo ainda noutros processos como o transporte de iões, glicogenólise, resposta imune e memória. Tendo em conta que os GC são sintetizados a partir do colesterol, têm propriedades lipofílicas que lhes permitem atravessar a membrana plasmática das células e, desta forma, ligarem-se a recetores intracelulares (9). Para exercerem a sua ação, estas hormonas ligam-se aos GR, dispersos pelo cérebro, e aos recetores de mineralocorticóides (MR), de maior afinidade e que estão maioritariamente presentes nas estruturas límbicas (13). Aquando da ligação dos GC, os referidos recetores sofrem alterações na sua conformação que lhes permitem libertar-se dos complexos de proteínas *chaperones* a que estão ligados (inclui as proteínas de choque térmico 70 e 90 (hsp70, hsp90) e a FK506 *binding protein 5* (FKBP5)). De seguida, são translocados para o núcleo das células e vão-se ligar aos elementos de resposta aos GC (GREs) localizados na região promotora dos genes alvos, potenciando ou inibindo desta forma a sua transcrição. Estes recetores podem também ter ação por ligação a outros fatores de transcrição ou ainda uma ação independente da translocação para o núcleo, podendo ligar-se a outras proteínas citoplasmáticas (9,14). Algumas estruturas apresentam ambos os recetores, como é o caso do hipocampo, amígdala e CPF, que são essenciais na memória (incluindo memória do medo e ameaça sentida e das experiências stressantes) e na aprendizagem emocional. Sugere-se que os MR têm maior e mais rápido efeito sobre os processos cognitivos necessários para que se codifique um novo

estímulo, como é o caso da atenção e avaliação. Por sua vez, os GR têm maior influência sobre a normalização das alterações desencadeadas pelo stress e sobre a memorização da experiência para que possa ser recrutada em situações futuras. A desregulação destes recetores e a alteração da sua sensibilidade (relacionada, por exemplo, com polimorfismos naturais nos genes correspondentes) podem influenciar a atividade do eixo HHA, a sensibilidade ao cortisol, os processos de memória emocional e a capacidade de adaptação comportamental do indivíduo ao stress, podendo associar-se a doenças afetivas e ansiedade (13).

Cronobiologia

A secreção de GC apresenta, ao longo do dia, oscilações independentes dos stressores externos por ação de 2 ritmos: o circadiano e o ultradiano. O ritmo circadiano diz respeito às alterações que ocorrem no espaço de 24 horas e que respondem primariamente à luminosidade e escuridão. É o responsável por se verificar um pico de secreção de cortisol no início da manhã, nos primeiros 30 a 45 minutos após acordar, e pela diminuição da sua concentração plasmática ao longo do dia, até se atingir um mínimo (nadir) à noite. Este ritmo está associado à amplitude (e não à frequência) da secreção de ACTH, que aumenta nas primeiras 3 a 5 horas de sono e atinge o máximo nas últimas horas antes de acordar. Existe uma maior sincronia entre a secreção de ACTH e cortisol durante a noite, verificando-se, no entanto, um aumento mais acentuado da ACTH em comparação com o cortisol na hora antes de acordar. Esta dessincronia no final do sono aumenta com a idade. Assim, nos idosos, apesar do padrão ser semelhante, o pico de cortisol ocorre cerca de 3 horas antes, o que se associa ao facto de acordarem mais cedo (apesar de ser incerto se e de que forma existe uma relação de causa-efeito entre a antecipação do pico de cortisol e a hora de acordar). Nos idosos, a concentração plasmática total de cortisol é também ligeiramente mais elevada, sobretudo ao final do dia, atingindo o nadir 1 a 2 horas após iniciarem o sono. Estas alterações são da responsabilidade

do SNA e do sistema endócrino e resultam da comunicação entre o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (NSQ) e a glândula SR (8,15).

Estudos mostram que o ritmo circadiano tem um papel importante na formação e estabilização de sinapses que se criam aquando da aprendizagem, bem como na remodelação de sinapses pré-existentes. Os picos e os vales que caracterizam a libertação de GC têm diferentes funções. Os picos, através de mecanismos não-genómicos dependentes da ligação a GR, aumentam a formação de dendrites nas horas que se seguem à aprendizagem, enquanto que os vales são responsáveis pela estabilização dessas sinapses, bem como pela remodelação de sinapses pré-existentes. Assim sendo, a variação fisiológica dos níveis de GC é essencial para a manutenção do equilíbrio da densidade sinática (15).

O sistema responsável pela formação e regulação do ritmo circadiano é denominado de CLOCK (*circadian locomotor output cycle kaput*) e permite que haja sincronia entre as horas de luz e escuridão e a atividade física, alimentação, metabolismo energético e sono. Este sistema CLOCK é constituído por uma componente central e uma periférica. A porção central, localizada no NSQ do hipotálamo, recebe a informação da luminosidade ambiental a partir das células ganglionares da retina, que são fotossensíveis, de forma a sincronizar a secreção de GC. Desta porção do SNC partem neurónios eferentes para outros locais do SNC (como NPH, área pré-ótica medial e núcleo dorsomedial do hipotálamo e glândula pineal) e que têm ainda influência sobre o SNA e sobre a secreção de hormonas hipofisárias e melatonina, responsáveis pela regulação das funções básicas corporais. A porção periférica do sistema CLOCK está, por sua vez, dispersa por todos os órgãos, incluindo o cérebro para além do NSQ. O componente central deste sistema é capaz de sincronizar o ritmo circadiano nas diversas porções periféricas através de estímulos neuronais e hormonais ainda não bem conhecidos. No entanto, a porção periférica tem alguma autonomia, na medida em que se

verifica que cada um dos seus constituintes mantém um ritmo circadiano próprio face a uma abolição do sistema central. As 2 componentes deste sistema têm mecanismos reguladores da transcrição semelhantes, destacando-se a importância do fator de transcrição clock e o seu heterodímero *bmal1* (*brainmuscle arnt-like protein 1*). A interação entre estes fatores de transcrição faz com que durante o dia haja transcrição dos genes *per* (*period 1,2,3*) e *cry* (*cryptochrome 1,2*). As proteínas resultantes sofrem heterodimerização e translocação para o núcleo, onde vão inibir o complexo clock-*bmal1*. Durante a noite, o complexo formado por estas proteínas heterodimerizadas é degradado, o que permite que o complexo clock-*bmal1* ative um novo ciclo como o descrito, cada um deles com uma duração de cerca de 24 horas. Para além da conexão existente entre a componente central do sistema CLOCK e os neurónios hipotalâmicos produtores de CRH e ADH, a ação do nervo esplâncnico na medula SR, via eixo NSQ-SNA, também contribui para a regulação da libertação rítmica de GC. Este último mecanismo, por ação da epinefrina, é capaz de modular a sensibilidade da SR à ACTH e, desta forma, restabelecer o sistema CLOCK adrenal. É de notar que, por sua vez, o eixo HHA, através dos GC, é capaz de influenciar o sistema CLOCK e o ritmo circadiano. A sua ação é mediada pelos GR mas, como estes não estão presentes no NSQ, a sua influência verifica-se apenas na componente periférica. Assim, os GC restabelecem os sistemas periféricos através da modulação da expressão de genes como o *per1* e *per2* quer nos tecidos periféricos, quer noutras regiões cerebrais como a amígdala. Verificou-se também que o CLOCK periférico permite uma acetilação circadiana do GR, o que diminui a sensibilidade dos tecidos aos GC durante a manhã e aumenta-a à noite, contribuindo assim para contrabalançar a flutuação dos níveis de cortisol. Tudo isto permite inferir que existe um *crosstalk* a nível periférico entre os sistemas CLOCK e HHA, mediado pela interação GC-GR. O mesmo não se verifica a nível central, já que aqui o sistema CLOCK mantém o seu

ritmo circadiano independentemente da ativação do HHA por estímulos endógenos ou exógenos (8,16).

Como referido, a secreção de cortisol caracteriza-se também pela existência de um ritmo ultradiano, no qual ciclos recorrentes se repetem ao longo das 24 horas, neste caso a cada 1 ou 2 horas, sobrepondo-se ao ritmo circadiano. Este ritmo caracteriza-se por um rápido aumento de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol, seguida da diminuição de ambos (mais lenta do cortisol pois a sua *clearance* plasmática é mais demorada). O mecanismo responsável por este processo não é ainda bem conhecido, mas alguns estudos em animais sugerem que o ritmo ultradiano não está totalmente dependente de estímulos suprapituitários (CRH e ADH), apesar de poder ser influenciado por eles. Ou seja, pensa-se que a CRH não é responsável pelos pulsos de ACTH que caracterizam este ritmo, sendo eles gerados apenas pela interação entre a adenohipófise e a SR (8). Estudos mostram que estes ciclos rápidos de libertação de GC e de ativação de GR permitem a rápida e circunscrita regulação da expressão de genes. Estas variações nos níveis hormonais penetram a barreira hematoencefálica e vão ser armazenadas e ter influência em áreas cerebrais sensíveis ao stress, contribuindo para a resposta a estímulos deste género em circunstâncias fisiológicas. Suspeita-se ainda que este ritmo atue por mecanismos transcripcionais e não transcripcionais sobre o *remodeling* de sinapses de diversas regiões, entre as quais o CPF, hipocampo, amígdala e hipotálamo (15).

O eixo HHA, através da ação dos GC, tem influência sobre todo o organismo, contribuindo, por exemplo, para a manutenção da homeostasia do SNC, do funcionamento do sistema cardiovascular (CV), do metabolismo e das reações inflamatórias e imunes (8). O cortisol é considerado a “hormona do stress”, na medida em que, face a um estímulo stressor e a curto prazo, interfere nos níveis de TA e FC, na resposta imune e na ativação do SNC, permitindo ainda a mobilização de fontes de energia, como a glicémia e o metabolismo dos

hidratos de carbono (15,17). De facto, é a rápida libertação e ação dos GC, em conjunto com as catecolaminas, que é responsável pela resposta “*fight or flight*”, na qual várias alterações físicas contribuem para combater a ameaça desencadeante (9). No entanto, uma exposição prolongada aos GC em situações de stress crónico pode gerar uma resposta não adaptativa com efeitos deletérios para o organismo. Este processo é, em parte, mediado por alterações no mecanismo de *feedback* negativo (15).

Para além das ações do cortisol supracitadas, a sua ligação a GR localizados no hipotálamo, hipófise, hipocampo, SR, entre possíveis outros, é responsável por um mecanismo de *feedback* negativo que reduz a atividade do eixo HHA, protegendo assim o organismo das consequências deletérias de níveis consistentemente elevados de cortisol. A nível do NPH, há uma inibição da formação de CRH e de ADH. Por sua vez, na adenohipófise verifica-se uma inibição da expressão de POMC e, desta forma, da libertação (mais rapidamente) e da síntese de ACTH, sendo também inibida a transcrição do gene do recetor da CRH (8,14). Isto ocorre por ativação de GREs negativas ao nível da região promotora do gene da POMC ou por interação entre os GR e o *nerve growth factor inducible factor I-B* (NGFI-B). A síntese de GC é ainda reduzida a nível da SR, já que estas hormonas exercem um efeito de *feedback* negativo que vai inibir a expressão do recetor *scavenger* classe B tipo I (SR-BI), responsável pelo *uptake* de colesterol. A inibição da secreção de ACTH pelo referido mecanismo de *feedback* negativo é feita em 2 fases. Existe uma fase rápida (segundos a minutos) que é proporcional à taxa de aumento da concentração de GC no plasma (e não à sua concentração absoluta) e que se pensa ser mediada por uma interação não genómica que envolve a ação do sistema endocanabinóide a nível do NPH. A outra fase de *feedback* é mais lenta (horas a dias) e, ao contrário da anterior, está dependente do nível absoluto de GC no plasma e é mediada por recetores nucleares (8).

É de frisar que, em situações de stress crónico existe uma desregulação do mecanismo de *feedback* negativo, com conseqüente hiperativação do eixo HHA e diminuição da sua capacidade de regular as flutuações dos GC. Por outras palavras, existe uma certa resistência aos GC que se manifesta pelo aumento dos níveis médios de cortisol plasmático, como se pode avaliar no teste de supressão da dexametasona (Dex), no teste Dex-CRH, no *cortisol awakening response* (CAR) e no *Trier Social Stress Test* (TSST), e que pode permanecer mesmo na ausência de mais stress. Estas alterações conferem uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas (como a depressão *major*, doença bipolar, PTSD, anorexia nervosa e alcoolismo), mas também de alterações físicas como a síndrome metabólica, DM, osteopenia e osteoporose, doenças CV, imunes e associadas ao SNC. Grande parte destas manifestações ocorrem em indivíduos vulneráveis e são conseqüência de uma desregulação do eixo HHA face a estímulos crónicos (8,14,18,19). Assim sendo, verifica-se um aumento da secreção diária de cortisol e um achatamento das suas oscilações, sendo afetado quer o ritmo circadiano, quer o ultradiano. Estas alterações são mais significativas quando os níveis de GC são mais baixos (pois a atividade MR sem oposição ocorre tipicamente durante os vales do ritmo circadiano e porque um ligeiro aumento dos níveis no vale pode ter efeitos pronunciados na sinalização GC). A modificação do ritmo circadiano (sobretudo dos vales) na sequência do stress crónico também pode levar à quebra da homeostasia sinática, contribuindo para a redução generalizada das sinapses devido ao aumento da eliminação das sinapses recém-formadas bem como das pré-existentes formadas em fases iniciais da vida. Estes efeitos influenciam as trajetórias do desenvolvimento sinático que variam ao longo das várias regiões cerebrais e podem ser particularmente pronunciados durante a transição entre a adolescência e vida adulta, quando a maioria das doenças neuropsiquiátricas se manifesta. Tudo isto sugere que o stress crónico é capaz de levar ao desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas em indivíduos vulneráveis, dependendo

também da percepção que este tem da situação, da sua predisposição genética para este tipo de patologia e também do *timing* e da natureza do stressor (15).

2. Sistema nervoso central

A caracterização exata da fisiopatologia e das consequências do stress não é fácil, na medida em que se verifica a influência de diversos fatores como o tipo de stress, a sensibilidade do indivíduo e os seus mecanismos de *coping*. Para além disso não existe nenhuma doença ou marcador neurológico que seja exclusivamente causado pela exposição ao stress. O cérebro, estrutura alvo dos estímulos stressantes, é dotado da capacidade de se adaptar funcional e estruturalmente a estes e outros eventos (neuroplasticidade), daí que muitas das alterações produzidas pelo stress sejam reversíveis (19). De uma forma geral, dependendo da região cerebral em questão, os GC e os NT excitatórios causam supressão ou expansão das dendrites e da densidade sinática (3). Apesar da possível recuperação, situações de stress intenso ou crónico podem ter efeitos acentuados sobre a função e estrutura cerebral, contribuindo para o aparecimento de diversas patologias como PTSD, depressão e esquizofrenia em indivíduos suscetíveis (19).

Para além do LC, importante para uma correta resposta ao stress, esta secção do trabalho vai incidir sobre as alterações que se verificam a nível do hipocampo, amígdala e CPF, que têm um papel importante a nível comportamental e cognitivo e contribuem para a regulação das respostas autonómicas e mediadas pelo eixo HHA face ao stress. É, no entanto, importante ter em mente que o stress tem um efeito generalizado no cérebro, quer por mecanismos genómicos quer não-genómicos com ações que vão desde a superfície celular e citoesqueleto até a mecanismos epigenéticos (3).

Locus coeruleus

O LC é uma estrutura cerebral constituída por núcleos que contêm NE, sendo a única fonte de NE em várias regiões cerebrais associadas à cognição como é o caso do hipocampo e córtex. A ativação do LC, espontânea ou desencadeada por estímulos sensoriais, é responsável por um estado de excitabilidade em termos comportamentais e no eletroencefalograma (EEG) e ainda por redirecionar a atenção para estímulos externos. No entanto, se a sua ativação se der a um ritmo elevado, os estímulos deixam de ser síncronos, o que diminui a capacidade do indivíduo se manter focado numa tarefa, mas aumenta a capacidade de inspecionar o ambiente e de ter um comportamento flexível. Isto acontece no stress e pode ser considerado adaptativo se ocorrer num ambiente gerador de estímulos potencialmente mortais, mas se ocorrer desnecessária ou prolongadamente pode tornar-se patológico. A atividade do LC é regulada pela CRH e por opióides endógenos, nomeadamente a encefalina e a dinorfina. Pensa-se que a CRH tenha origem no CeA e seja responsável por um nível elevado de estimulação do LC. A encefalina contrapõe este efeito, permitindo que a atividade neuronal volte ao normal. Finalmente, a dinorfina, produzida no mesmo local que a CRH, permite uma inibição pré-sináptica dos aferentes excitatórios do LC, protegendo esta estrutura de uma sobreativação. Pode concluir-se que um desequilíbrio entre a CRH e os opióides a nível do LC pode aumentar a sua sensibilidade e vulnerabilidade ao stress (por exemplo se administração crónica de morfina) ou pode aumentar o risco de abuso de opióides (por exemplo em caso de stress crónico) (20).

Hipocampo

O hipocampo é responsável por codificar e recuperar memórias espaciais e episódicas, por regular o humor e por ajudar a cessar a resposta ao stress e a restaurar os níveis de GC. Para mediar a resposta do eixo HHA ao stress contribui o facto do hipocampo ser rico em GR,

de ser sensível à flutuação de GC e também o facto de ter diversas eferências para o NPH, que lhe permite inibir a libertação de CRH. Elevações persistentes do cortisol são, no entanto, deletérias e causam diminuição do volume e disfunção do hipocampo, contribuindo para uma libertação da ação do NPH (3,21,22). Apesar dos mecanismos não serem bem conhecidos, pensa-se que as rápidas alterações no hipocampo resultam do efeito não-genómico dos GC na sua plasticidade, através da ligação e excitação de recetores localizados nas membranas pós-sinápticas dos neurónios do hipocampo ou perto delas. A exposição prolongada a níveis elevados de GC causa, por sua vez, alterações estruturais e funcionais no hipocampo. Em termos estruturais verifica-se uma retração e perda dendrítica nos neurónios piramidais CA3 e, em menor extensão, nos CA1. Há, no entanto, algumas dúvidas relativas à direção da causalidade com o aumento dos GC e se a plasticidade do hipocampo antecede ou sucede a exposição ao stress. Outro fator desconhecido diz respeito às diferenças que existem na estrutura do hipocampo e que predispõem a uma maior vulnerabilidade ao stress e a patologias relacionadas (5). Pensa-se que o hipocampo esteja também envolvido na inibição de comportamento inato, como no caso dos impulsos, mesmo que indiretamente, pelo que alterações nesta estrutura podem estar associadas a desinibição comportamental (5,22).

Do hipocampo faz parte o girus dentado no qual se mantém o processo de neurogênese no adulto por ação dos esteroides adrenais. Esta estrutura tem também a sua quantidade de neurónios reduzida no stress crónico, já que os GC são capazes de afetar a maioria das fases de renovação, proliferação, maturação e sobrevivência neuronal. A neurogênese é também regulada por outros fatores como antidepressivos, exercício físico e inflamação. Relativamente a este último, a microglia é responsável por regular a sinalização inflamatória, mas pode tornar-se não adaptativa no stress crónico. Ainda assim, os exatos mecanismos pelos quais o stress e a inflamação inibem a neurogênese não são totalmente conhecidos (3,21,23).

Estudos feitos após a normalização do comportamento de ansiedade consequente de um stress crónico demonstraram que a recuperação não corresponde a um regresso total ao estado anterior ao estímulo, mas sim a um novo estado de reatividade a stressores. Quer o stress agudo, quer o crónico são responsáveis por modular um conjunto de genes de forma distinta, o que demonstra como a duração e intensidade do stress altera a reatividade. Muitos dos genes alterados são reguladores epigenéticos, o que pode em parte explicar o facto de algumas alterações persistirem mesmo após a eliminação do estímulo (3).

Estudos em humanos mostraram que indivíduos com síndrome de *Cushing* ou depressão *major* recorrente, portanto com hipersecreção de GC, têm atrofia do hipocampo (em ressonância magnética) e défice de memória declarativa. Melhorias são verificadas quando se diminui o nível de cortisol na síndrome de *Cushing* e quando se administra terapêutica antidepressiva. Ou seja, em períodos livres de stress ou sob terapêutica as alterações estruturais e funcionais são largamente reversíveis, mas se o stress se mantiver estas tendem a ser mais definitivas. Estas diferenças suportam a ideia de que a atrofia dendrítica e as alterações sináticas são responsáveis pela cronicidade do stress (2).

Córtex pré-frontal

Para além de contribuir para parar a resposta ao stress, o CPF está associado a processos cognitivos que distinguem os humanos das outras espécies, incluindo controlo cognitivo e emocional, controlo de instintos, flexibilidade comportamental, tomada de decisões e memória de trabalho e contribui ainda para modular a atividade do hipocampo e da amígdala. O CPF medial (CPFm) regula também as funções adaptativas fisiológicas e endócrinas em situações agudas (3,5,22).

Um stress agudo moderado é suficiente para alterar a capacidade de memória de trabalho e tem sido associado a uma diminuição do processamento pré-frontal e das funções

cognitivas relacionadas. Pensa-se que isto esteja relacionado com o facto deste processamento cognitivo ser mais complexo e exigir mais tempo do que o necessário para uma resposta imediata e adaptativa. Exposições prolongadas ao stress afetam a capacidade de tomada de decisões e podem reduzir o volume do CPF. Tudo isto pode estar associado a alterações do humor e ansiedade (5,22). Em termos estruturais, devido ao stress crónico, o CPFm sofre destruição e encurtamento das dendrites e uma diminuição da densidade sinática, o que está relacionado com a diminuição da flexibilidade cognitiva. As alterações dendríticas no CPFm afetam também a sua capacidade de suprimir a resposta aos stressores. Por sua vez, o córtex orbitofrontal (COF) aumenta as dendrites dos seus neurónios, o que se pensa amplificar a vigilância face a possíveis novos stressores (3,21-23). Estas alterações ocorrem por ação dos GC mas também da NE, que em situações mais agudas potencia a flexibilidade cognitiva e a atenção dirigidas a determinadas tarefas (5). Estudos com ratos mostram que as alterações no CPFm parecem ser plásticas, na medida em que revertem após um período sem stress, pelo menos em ratos novos, não se tendo verificado reversibilidade dendrítica nos de meia-idade e idosos. Ainda assim pensa-se que haja diferenças neuronais após esta recuperação, na medida em que as dendrites que encurtaram são distais aos corpo celular, enquanto que as novas são mais proximais (3,21,23).

É importante referir que o CPF é das últimas regiões a maturar, sendo mais complexo e mais suscetível a doenças neuropsiquiátricas do desenvolvimento, como a esquizofrenia e o autismo. Para além disso, verificou-se haver diferentes isoformas de GRs consoante a idade, o que sugere que a infância e adolescência são períodos de vulnerabilidade ao stress durante o desenvolvimento cortical (21).

O CPF participa também na regulação do eixo HHA e das funções autonómicas. Estudos sugerem que certas zonas têm alguma diferenciação funcional que lhes permite

exercer uma influência excitatória sobre o eixo HHA (5). No entanto, esta estrutura tem um efeito maioritariamente inibitório sobre as suas eferências. Neste sentido, o CPF envia por exemplo eferentes inibitórios para a amígdala, eferentes estes que não são afetados por ação do stress, havendo uma preservação dos circuitos da amígdala (21,22).

Amígdala

As alterações na amígdala são relativamente diferentes. Esta estrutura participa em respostas comportamentais, autonómicas e neuroendócrinas face ao stress, sendo responsável por desencadear ansiedade, medo e agressão, por contribuir para a vertente afetiva e emocional da cognição e por estimular as hormonas do stress. A ativação da amígdala permite que o indivíduo pare o que está a fazer e oriente a sua atenção para um novo estímulo (3,22, 24).

De uma forma geral, a amígdala basolateral (BLA) aumenta a densidade dendrítica face a stress agudo e expande as suas dendrites em resposta ao stress crónico (3,22,24). Pensa-se que a informação atinge inicialmente a BLA e a amígdala lateral e só depois chega à CeA, que é responsável pelas eferências para os sistemas efetores. A amígdala facilita estas funções sob stress agudo e crónico, verificando-se um aumento no seu volume e função. No caso de stress agudo, a CeA é capaz de facilitar a ativação do eixo HHA. Nestas circunstâncias a amígdala também é importante para a consolidação da memória, sobretudo por ação dos corticosteroides e NT aminérgicos na BLA. Diferentes estudos sugerem que a amígdala tem efeitos inibitórios mas também excitatórios em resposta a estímulos agudos. Verificou-se, de facto, que a estimulação da BLA em roedores está associada a comportamentos de ansiedade, ocorrendo o oposto se forem ativadas as projeções da BLA para a CeA. Para além disso, demonstrou-se que estas duas estruturas têm subpopulações heterogéneas de interneurónios que atuam de forma distinta na modulação das respostas comportamentais. Estes estudos

concluem que a ativação das respostas autonómicas, endócrinas e comportamentais são mediadas por mecanismos desinibitórios intrínsecos a nível da BLA e CeA. Os mesmos mecanismos ocorrem no stress crónico, mas de forma mais acentuada, o que pode ser explicado pelo aumento da plasticidade e atividade da amígdala na sequência de exposições repetidas ao stress. Verificou-se que no stress crónico há um aumento da ramificação dendrítica e da densidade espinhal a nível da BLA por ação dos elevados níveis de GC, o que se associa a comportamentos de ansiedade. Para além deste, também o ativador do plasminogénio tecidual (tPA), a CRH, o BDNF e alterações epigenéticas estão envolvidos nas modificações estruturais da amígdala. Alterações epigenéticas no promotor do gene CRHR1 contribuem ainda para diferente suscetibilidade dos ratos a comportamentos de ansiedade (5, 21).

Contrariamente ao hipocampo e CPFm, as alterações estruturais e funcionais na amígdala mantêm-se após a cessação do stress, o que, apesar de ter impacto na sobrevivência por aumentar a vigilância e as memórias aversivas de estímulos prejudiciais, pode levar a estados pouco adaptativos de ansiedade e hipervigilância e estar associado a psicopatologia como PTSD, depressão *major* e ansiedade crónica (5,21,25).

3. Resiliência

Nem todos os indivíduos que são submetidos a stress desenvolvem as consequências associadas. Estudos demonstram que 50 a 60% da população experiencia stress severo, mas apenas cerca de 8% é que desenvolve patologia, sendo que 10 a 20% desenvolve PTSD e 20 a 25% depressão *major* (4). Parte desta diferença está associada à diferente capacidade de resiliência dos indivíduos. A resiliência diz respeito à capacidade individual de experienciar situações stressantes sem que isso traga consequências a nível psicológico ou físico. Isto pode

traduzir-se quer pela capacidade de resistir a todos ou a alguns efeitos negativos do stress, quer por uma recuperação mais rápida da homeostase caso estes se verifiquem (4,26,27).

Contrariamente ao que se pressuponha inicialmente, a resiliência tem uma componente passiva, na qual a ausência de consequências se deve à ausência de alterações neuroendócrinas, moleculares e celulares que ocorrem nos animais suscetíveis, mas tem também uma componente ativa caracterizada por adaptações protetoras de novo nas mesmas estruturas, que ocorrem apenas nos animais resilientes, e que são capazes de se opor a alterações não adaptativas (4). Este componente ativo depende de mecanismos de *coping* comportamentais e moleculares como é o caso de alterações na expressão génica e modificações na cromatina em áreas específicas cerebrais que não se verificam em animais suscetíveis. Como exemplo têm-se a referir estudos que mostram que ratos mais resilientes apresentam uma maior expressão dos genes *c-Fos*, *FosB* ou Δ *FosB* a nível dos neurónios glutamatérgicos do CPFm e outros nos quais a estimulação optogenética dos neurónios do CPFm promoveu a resiliência e um efeito antidepressivo. O aumento da expressão destes genes no CPFm pode ocorrer na sequência de enriquecimento ambiental (discutido à frente), que também contribui para aumentar a densidade e complexidade dendrítica ao nível do hipocampo e CPF. Um outro exemplo prende-se com a separação materna precoce intermitente, que contribui para o aumento do volume cortical a nível do CPF ventromedial (26,28).

Apesar de ambas as vertentes serem aceites, a resiliência deixou de ser encarada apenas como um traço de personalidade, passando a ser maioritariamente entendida como um processo adaptativo face a eventos stressantes ou como a capacidade de manter o correto e saudável funcionamento interno (27). De facto, representa uma adaptação bem sucedida a eventos adversos e é especialmente notável durante o desenvolvimento, apesar de poder

ocorrer também nos adultos. Mesmo considerando todas as consequências negativas que podem estar associadas ao stress, uma exposição moderada, desafiante e controlada pode ser benéfica em termos cognitivos, motivacionais e emocionais, contribuindo para que haja uma melhor resposta no futuro. Ou seja, é capaz de estimular a capacidade de *coping* do indivíduo e a sua resiliência e de prevenir o desenvolvimento de patologia psiquiátrica. A isto chama-se “inoculação de stress”(28). Para que este processo tenha efeito não basta que o indivíduo seja exposto a stress, mas sim que tenha desenvolvido uma resposta correta e adaptativa. É importante salientar que apenas níveis moderados de stress são capazes de potenciar a resiliência, podendo este nível ótimo de stress ser traduzido sob forma de uma curva em forma de U invertido (Figura 1) (26,29). É ainda de referir que a inoculação de stress contribui para a resiliência contra uma diversidade de eventos stressantes no futuro e não apenas contra aquele que desencadeou o processo (4,29). A inoculação de stress pode ser testada em laboratório, onde ratos pequenos respondem melhor a situações novas se anteriormente tiverem sido expostos a choques intermitentes. Também macacos pequenos que tenham sido separados intermitentemente das suas mães durante o seu desenvolvimento apresentam menor ansiedade, maior controlo cognitivo do comportamento, níveis inferiores de cortisol e ACTH e ainda maior volume do CPF e maior curiosidade quando mais tarde são colocados em novos ambientes. Estes e outros estudos sugerem a importância da exposição precoce ao stress, mas mais dados são necessários para se retirarem conclusões fidedignas. Nos adultos alguns estudos também indicam que níveis moderados de stress tornam os indivíduos emocionalmente mais estáveis, aumentam o seu comportamento exploratório e reduzem a atividade do eixo HHA e a sua vulnerabilidade a alterações de humor, a ansiedade e a comportamentos de adicção. Pensa-se que o eixo HHA tenha igualmente influência na resiliência do indivíduo, quer na infância, quer na idade adulta. De facto, a inoculação de stress em níveis moderados contribui para uma menor responsividade e duração da ativação

deste eixo. Na infância, verificou-se que ratos submetidos a elevados níveis de cuidados maternos apresentam uma menor metilação do DNA a nível do gene GR e maior expressão deste gene, o que facilita o mecanismo de *feedback* negativo para inibição do eixo HHA e contribui para respostas mais resilientes na vida adulta (26,28). As alterações deste eixo nos adultos são menos conhecidas. Um outro exemplo que contribui para o controlo da hipertatividade do eixo HHA é a hipermetilação e silenciamento do gene CRH no NPH dos animais resilientes, que diminui a evicção social associada ao stress (26).

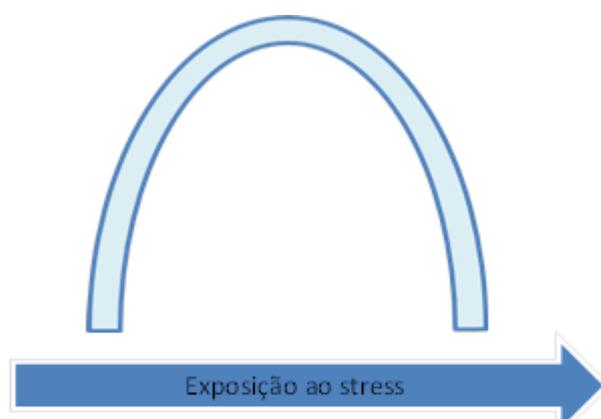


Figura 1 Efeitos do stress na resiliência. Níveis intermédios de stress estão associados a resultados benéficos, contribuindo para respostas mais eficientes em eventos futuros. Por sua vez, níveis baixos ou severos de stress têm efeitos negativos no comportamento. A inoculação de stress pode afetar a resposta no futuro de 3 formas: melhor desempenho em níveis inferiores de stress (desvio da curva para a esquerda), desempenho máximo para o mesmo nível de stress (desvio para cima) ou manutenção de um desempenho ideal e maior tolerância a níveis mais elevados de stress (desvio para a direita) (3, 26, 28).

Uma das formas de inoculação de stress consiste no enriquecimento ambiental. Não existem protocolos universais para que se teste o enriquecimento ambiental, pelo que se considera correto se este processo exercer um impacto benéfico no organismo que ultrapasse a influência negativa do stress. O protocolo mais utilizado consiste em colocar os ratos em gaiolas grandes com novos objetos, substituídos ou reorganizados diariamente, e com outros ratos da mesma espécie. Isto confere novidade, contacto social e exercício, 3 características principais do enriquecimento ambiental. Tendo em conta que provocam alterações semelhantes a nível endócrino, comportamental e fisiológico, o enriquecimento ambiental pode ser visto como uma forma de exposição crónica a níveis moderados de stress, o que

contribui para o aumento da plasticidade neuronal e neuroendócrina, tornando os ratos mais resistentes. Ainda assim, a falta de uniformidade nos protocolos faz com que os resultados possam ser influenciados pela idade, sexo e espécie do animal e grau e duração do enriquecimento. Apesar disto, foi possível associar o enriquecimento ambiental a algumas vantagens como a diminuição dos comportamentos de busca e do efeito de reforço das drogas de adicção e como um efeito antidepressivo (diminuição da anedonia e da evicção social) e ansiolítico, que não se verifica em todos os estudos. Estão também descritos efeitos positivos do enriquecimento em modelos de ratos de doenças neurodegenerativas: na doença de *Huntington* está associado a uma menor perda de volume cerebral e de proteínas, com consequente atraso no início da doença e progressão mais lenta; na doença de *Parkinson* está associado a uma menor neurodegeneração através da regulação da expressão do transportador de dopamina e na doença de *Alzheimer* está associado a uma melhoria da aprendizagem e memória. Claro que muitos mais estudos são necessários para tornar estes resultados extrapoláveis para o humano e com aplicabilidade (29).

É de notar que estas adaptações não se verificam em todos os indivíduos nem em todas as situações, dependendo de diversos fatores como a altura em que se desenvolve, o tipo, a magnitude e a duração do estímulo (Tabela 1). Dentro dos fatores químicos estudados é de referir a DHEA, a testosterona e o neuropeptídeo Y (NPY), todos associados a um aumento da resiliência. Estudos na PTSD mostraram que níveis elevados de DHEA face ao stress estavam relacionados com uma menor severidade dos sintomas e com um melhor *coping*. Esta hormona opõe-se ao cortisol e tem um efeito anti-inflamatório e antioxidante. A testosterona contribui para a resiliência uma vez que potencia a sensação de sucesso pessoal e dominância e estimula as relações interpessoais, sendo que valores aumentados são constatados em vencedores de interações competitivas e desafios sociais. Quanto à NPY verificou-se que níveis elevados estão associados a um melhor desempenho sob stress nos

testes militares e a menores alterações psicológicas. Outro fator extensamente estudado diz respeito ao suporte social, cujo efeito benéfico não se prende apenas com o receber mas também com o oferecer apoio a outras pessoas. O receber apoio social mostrou estar relacionado a uma redução da atividade neuronal associada à ameaça e a um aumento da atividade nas regiões cerebrais que processam a segurança. O fornecer suporte social, por sua vez, mostrou estimular as mesmas regiões que são ativadas com comportamento de cuidados maternos, também relacionadas com a atenuação da atividade associada à ameaça e processamento de recompensa (2,4,5,26,30).

Um outro aspeto importante prende-se com as diferenças que se verificam entre o sexo feminino e masculino no que diz respeito à vulnerabilidade ao stress. Por um lado, em experiências animais, o sexo masculino é mais resiliente aos efeitos do stress crónico em termos emocionais e tem maior capacidade de aprendizagem face ao stress agudo ou condicionamento aversivo. O sexo feminino, por sua vez, tem um melhor desempenho em tarefas cognitivas ou associadas à memória em situações de stress. Ou seja, em termos cognitivos o sexo masculino lida melhor com estímulos agudos, enquanto que o feminino lida melhor com os crónicos. A partir daqui é possível supor que existe uma influência das hormonas gonadais sobre a resposta e adaptação ao stress, em que a testosterona facilita a resiliência na componente emocional e o estrogénio ou progesterona no componente cognitivo. Os estudos em humanos são limitados mas verificou-se existir uma maior vulnerabilidade do sexo feminino para o desenvolvimento de depressão *major* e PTSD, sobretudo em idade fértil (26,28). Testes em roedores suportaram esta ideia, na medida em que demonstraram que a eliminação das hormonas ováricas contribuía para uma diminuição dos comportamentos depressivos e ansiosos associados ao stress, ao mesmo tempo que diminuía a oposição aos efeitos negativos do stress na memória (26).

A resiliência é também um fator com crescente importância na população idosa, que tem tendido a aumentar, pois contribui para um processo denominado de “envelhecimento saudável”, no qual o idoso consegue manter um padrão elevado de funcionamento físico e mental, com poucas doenças crónicas e incapacidades. De facto, elevados níveis de resiliência em idosos têm sido associados a uma maior longevidade e qualidade de vida, melhores estilos de vida (sobretudo no que diz respeito à alimentação e manutenção da atividade física) e melhor saúde física e mental, por exemplo com diminuição da incidência de depressão. Os principais fatores que contribuem para a resiliência após os 65 anos prendem-se com os mecanismos de *coping*, com o otimismo, felicidade e esperança, suporte social, envolvimento na comunidade ou outras atividades de grupo, com a capacidade de realizar as atividades de vida diárias de forma autónoma, com a atividade física e alimentação saudável. Também nestas idades as mulheres têm uma maior capacidade de lidar com o stress, o que pode estar associado ao facto de terem maior facilidade em pedir ajuda, em criar e manter laços interpessoais e de se envolverem em atividades da comunidade (27).

Tabela 1 Fatores que influenciam a resposta ao stress e resiliência (2,4,5,26,30). DHEA – dehidroepiandrosterona; NPY- neuropéptido Y.

Características do stressor	Características sociais
• Controlabilidade	• Suporte social
• Previsibilidade	• Relações interpessoais
• Incerteza	
• Intensidade	
• Duração	
• Natureza	
Características do indivíduo	Outros
• Espécie animal	• DHEA
• Sexo	• Testosterona
• Idade	• NPY
• Patologia psiquiátrica prévia	• Fatores genéticos e epigenéticos
• Exposição prévia a stress	
• Eventos no início de vida (interação materna, trauma)	
• Estratégias de <i>coping</i>	
• Autoestima	
• Personalidade	

4. Mecanismos de coping

Mindfulness

O *mindfulness* é uma técnica com origem Budista que tem ganho protagonismo como forma de lidar com o stress. Consiste no direcionamento da atenção para o momento presente, sem uma atitude de julgamento ou interpretação. Qualquer pensamento, sentimento ou sensação que surja e despolete atenção é apenas reconhecido e aceite como tal, sem atitude crítica. Desta forma consegue-se evitar a intrusão de pensamentos ruminativos sobre o passado e futuro, que estão associados a estados de stress (7,31).

Esta técnica tem mostrado efeitos benéficos a nível físico, psicológico e cognitivo mas os mecanismos neuronais associados não são totalmente conhecidos. Apesar de se encontrar numa fase inicial de estudo, pensa-se que o *mindfulness* atue em 3 vertentes interligadas de forma a contribuir para uma autorregulação mais eficiente: controlo sobre a atenção, regulação emocional e autoconsciência. Isto ocorre por influência em diversas regiões cerebrais e redes neuronais que se correlacionam e se influenciam mutuamente. De uma forma geral, o controlo da atenção, necessário para que o indivíduo se mantenha concentrado no presente e que inclui alerta, orientação e controlo executivo ou resolução de conflitos, é influenciado pelo CPF, córtex cingulado anterior (CCA) e estriato. Por sua vez, a regulação emocional diz respeito à capacidade de controlar quais, quando e durante quanto tempo as emoções surgem e de que forma são experienciadas e expressas. Ou seja, permite o controlo da reatividade emocional e a utilização de estratégias endógenas ou exógenas, de forma consciente ou inconsciente, para influenciar os níveis de emoções positivas ou negativas, quer em resposta a situações às quais a pessoa é exposta, quer de forma antecipatória. É influenciada pelo CPF e áreas límbicas como a amígdala, sendo que o *mindfulness* permite fortalecer os mecanismos de controlo cognitivo do CPF e diminuir a ativação de outros locais

como a amígdala face a estímulos emocionais. Esta regulação emocional envolve vários componentes como o desenvolvimento de atenção para os processos mentais, incluindo emoções, alterações cognitivas (com influência sobre a avaliação das emoções de cada um) e modulação da resposta. Finalmente tem-se a referir a autoconsciência, regulada pela ínsula, CPFm e córtex cingulado posterior (CCP), e que diz respeito à capacidade da pessoa tornar a sua própria consciência alvo de atenção. Esta componente, que mostrou estar em falta por exemplo em consumidores de substâncias aditivas, permite que o indivíduo tenha uma maior perceção das sensações corporais do momento e maior noção da interocepção (31-33).

É de notar que os mecanismos de autorregulação se vão alterando com a prática destas técnicas. Os principiantes do *mindfulness* regulam as suas emoções sobretudo com base em mecanismos de controlo cognitivo a nível cortical, enquanto praticantes mais experientes utilizam maioritariamente o sistema perceptivo, controlando as emoções através da sua aceitação e do aumento da consciência do presente. Verifica-se de facto uma maior ativação do CCA e menor ativação do CPF à medida que a utilização destas técnicas se torna mais frequente (31).

De uma forma geral estas técnicas de *coping* têm efeitos moderados a intensos a nível emocional e relacional, efeitos moderados na atenção e apenas efeitos ligeiros a nível cognitivo. A forma tradicional de *mindfulness* consiste em 8 treinos semanais de 2,5 horas que englobam técnicas como respiração controlada, meditação, exploração corporal, alimentação consciente, discussão em grupo, psicoterapia e atividades para realizar em casa. Existem diversos programas com adaptações e objetivos diferentes entre os quais os mais estruturados são a terapia cognitiva baseada no *mindfulness* (MBCT) e a redução de stress baseada no *mindfulness* (MBSR). A MBCT envolve técnicas cognitivo-comportamentais (TCC) e foi desenhada para evitar recaídas em depressões recorrentes. A MBSR, por sua vez, era

inicialmente dirigida a doentes com condições difíceis de tratar através de intervenções médicas, como é o caso da dor crónica, mas já é atualmente utilizada em hospitais para facilitar a adaptação à doença uma vez que contribui para a autorregulação, redução do stress e controlo emocional (31,33). Estudos clínicos randomizados demonstraram uma diminuição da morbilidade associada a doença mental, diminuição dos níveis de stress e aumento do bem-estar emocional. Esta e outras técnicas são utilizadas em doenças mentais, como ansiedade, PTSD, ataques de pânico, depressão, distúrbios alimentares, adicções e alterações comportamentais, sobretudo para controlo emocional e comportamental, e ainda na regulação do humor e stress em doentes com cancro, na fibromialgia e na esclerose múltipla (EM) (31, 32). Em doentes com cancro o *mindfulness* mostrou melhorar a qualidade de vida e as estratégias de *coping*, diminuir o stress e a depressão e regular o funcionamento do eixo HHA e o ritmo de cortisol (34). Não obstante, são necessários mais trabalhos de forma a conhecer quais os mecanismos neurocognitivos envolvidos e de que forma são alterados.

Em termos estruturais e funcionais, o MBSR contribui para o espessamento cortical a nível da ínsula e do córtex somatossensorial, o que permite uma atenuação da ansiedade e alexitimia e ainda dos sintomas depressivos. As alterações na ínsula contribuem também para o aumento da sensibilidade interoceptiva, permitindo ao indivíduo ter maior consciência dos aferentes do seu corpo, o que tem mostrado ter influência em perturbações de ansiedade e em comportamentos aditivos. Esta técnica tem ainda sido associada a uma diminuição do volume da amígdala, traduzindo-se numa atenuação da ansiedade crónica. Verificou-se que o MBSR contribui também para uma redução da resposta inflamatória despoletada pelo stress (por exemplo a nível da interleucina 6 (IL-6)) e a um aumento da atividade da telomerase. Os indivíduos nos quais se verifica uma maior atividade desta enzima referem uma diminuição da perceção de stress e ansiedade e melhoria dos hábitos alimentares concomitantes com uma

redução dos níveis de cortisol, havendo evidências que stress crónico está associado a encurtamento dos telómeros (7,23,34,35).

Foram propostas algumas atitudes baseadas nesta técnica que se destinam a ser aplicadas no quotidiano de cada indivíduo: aceitar o presente como está, não julgar as suas experiências e não tirar conclusões precipitadas, libertar-se de estímulos que surjam na sua mente, manter uma atitude paciente e deixar que as situações se desenrolem naturalmente no tempo devido, evitar a monotonia da rotina, manter-se recetivo a novas experiências e confiar em si próprio e nos seus sentimentos (31).

Terapias mente-corpo

As terapias mente-corpo incluem-se nas 10 principais terapias complementares utilizadas por adultos e crianças nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2007 e 2012. São um conjunto de técnicas que se baseiam na crença de que os pensamentos e emoções podem influenciar a saúde e que ajudam a manter o equilíbrio entre a atividade simpática (diminuindo-a) e parassimpática (aumentando-a), a atenuar o stress e as suas consequências e a contribuir para o aumento da qualidade de vida (36,37). Pensa-se que estas técnicas tenham um impacto funcional a nível cerebral, afetando NTs (como o glutamato e GABA) e neuromoduladores (como dopamina, serotonina e epinefrina) e contribuindo desta forma para o equilíbrio da ação do SNA e resposta ao stress (37).

Estas técnicas foram testadas em doentes com cancro, tendo mostrado efeitos positivos como terapia complementar. Apesar de não existirem evidências sólidas que confirmem que o stress esteja envolvido no desencadeamento de cancro, existem provas que suportam o facto de contribuir para a sua progressão e crescimento através de uma ativação mantida do HHA e SNS. Mesmo não sendo unânime, estas terapias mostraram benefício em doentes com cancro em termos de saúde mental, com melhoria moderada da fadiga, qualidade de vida e bem estar

psicossocial e apenas pequenos efeitos no sono e condição física (37). Estudos têm também mostrado os benefícios das terapias mente-corpo na população pediátrica sobretudo no alívio de dor e ansiedade, contribuindo ainda para uma melhoria da concentração, equilíbrio emocional e autoestima (36).

Como o nome indica, as terapias mente-corpo englobam técnicas dirigidas à mente e ao corpo. A meditação é uma das técnicas mais utilizadas e consiste na capacidade de relaxar mantendo em simultâneo a atenção, alerta e controlo sobre a respiração e sobre os pensamentos e sentimentos. Uma das vertentes da meditação é o MBSR, anteriormente descrito, que demonstrou reduzir o nível de ansiedade e depressão, melhorar a qualidade do sono em doentes com cancro da mama e ainda diminuir os efeitos adversos emocionais e físicos dos tratamentos (36,37). O efeito da meditação foi também testado em doentes com EM, onde o stress está fortemente associado à progressão e exacerbações da doença e onde se verifica o aparecimento de novas lesões cerebrais em ressonância magnética 4 a 8 semanas após a exposição a stress moderado. A meditação mostrou diminuir os níveis de cortisol nestes doentes (que estão cronicamente elevados), melhorar o sono e aumentar a ativação do CPF e CCA com benefícios na concentração. Isto traduz-se numa melhoria da resposta ao stress, da qualidade de vida e do controlo da dor, fadiga e depressão. Ainda assim, não existem evidências suficientes que comprovem a hipótese de que estas técnicas tenham impacto na taxa de recaídas (38). Outra técnica bastante utilizada é o *yoga*, que combina a parte da meditação com posturas e movimentos e com controlo da respiração, tendo também sido associado a uma resposta mais adaptativa ao stress (com diminuição dos níveis de cortisol), melhoria do sono e da fadiga relacionada com os tratamentos e a uma diminuição dos marcadores de inflamação em doentes com cancro. O *yoga* contribui ainda para a diminuição da perceção da dor e, apesar de não ser completamente entendido, causa alterações no sistema nervoso parassimpático com melhoria da variação da FC. Mesmo com

estas evidências, mais estudos randomizados e de dimensão superior devem ser realizados (36,37).

Terapias cognitivo-comportamentais

É uma forma de psicoterapia focada no problema e orientada pela ação que se baseia no pressuposto de que a etiologia e progressão da doença resultam da interação entre fatores biológicos e psicossociais (39). Estas técnicas atuam através da reestruturação cognitiva e treino comportamental e permitem identificar os pensamentos que estão a causar stress, avalia-los e compara-los com a realidade de forma a eliminar a distorção em seu redor e diminuir assim os níveis de stress. Quando este atenua, o indivíduo tem maior capacidade de resolver os problemas relacionados e trabalhar para alterações comportamentais. Esta terapia pretende fazer com que o indivíduo veja que as suas crenças não são corretas nem adaptativas, com o objetivo de alterar essa componente menos adaptativa. Muitas das técnicas ensinam o indivíduo a identificar pensamentos automáticos negativos, a avaliar a sua veracidade e a adotar comportamentos adaptativos como participar em atividades de distração ou tentar perceber o que contribui para o aumento da dor ou stress de forma a poder contorna-los. Para tudo isto os terapeutas ajudam a melhorar as estratégias de *coping* já existentes e a desenvolver novas (40-42).

Um dos exemplos característicos é a sua aplicabilidade na dor crónica, na qual, segundo esta vertente, o sintoma é mantido por fatores cognitivos e comportamentais, que são alvos destas técnicas específicas, permitindo o alívio sintomático e a melhoria das capacidades físicas. Para além de reduzir a dor, esta terapia tem sido associada a benefícios no humor negativo, melhoria da qualidade e tempo de sono, redução dos sintomas depressivos e da ansiedade (41). Estudos mostram que a diminuição dos sintomas de fadiga e ansiedade crónica como consequência das TCC estão relacionados com alterações do volume do CPF e

amígdala, respetivamente (23). As TCC também se mostraram positivas em indivíduos com cancro, permitindo aumentar as ferramentas de *coping* e atenuar o stress e as suas consequências neurocognitivas e na saúde (34). Estudos mostram que estas técnicas têm benefícios moderados no controlo da dor e stress associadas ao cancro da mama (42).

Um outro uso frequente das TCC é a PTSD, cuja terapêutica envolve não só fármacos (como inibidores seletivos da recaptção da serotonina), mas também abordagens psicológicas em que as TCC são as mais utilizadas. Estas englobam múltiplas técnicas como terapia cognitiva, melhoria dos mecanismos de *coping* e terapia de exposição. Esta última tem por objetivo diminuir o stress associado à memória do trauma, confrontando essas lembranças com o indivíduo, o que pode ser feito através da imaginação, de exposição *in vivo* ou de exposição prolongada, que engloba as 2 formas anteriores. A terapia de exposição a uma realidade virtual é uma nova abordagem que tem sido testada e recorre a áudio e imagens em computador para criar um ambiente envolvente e interativo. No entanto, nos escassos e pequenos estudos comparativos feitos ainda não se verificou que este método tenha vantagens em relação à exposição tradicional (43). Estas técnicas mostraram estabilizar os microcircuitos entre o CPF e amígdala, que estão hiperativados na PTSD. Assim, as TCC podem ser encaradas como uma forma de inoculação de stress pois contribuem para o desenvolvimento de resiliência através da exposição a níveis ótimos de stress ao mesmo tempo que se utilizam técnicas que atenuam a percepção do trauma. Este processo suporta a ideia de que uma das formas de promover resiliência de populações em risco passa por desenvolver medicamentos ou técnicas que tenham como alvo os mecanismos biológicos subjacentes à inoculação de stress. Para além disso, o reconhecimento de fatores que promovem a resiliência pode permitir o desenvolvimento de biomarcadores de resiliência que contribuam para a identificação da população em risco (26).

Outros exemplos

O facto de algumas das alterações que se verificam no cérebro em resposta ao stress serem de natureza epigenética abre um leque de possíveis intervenções que tenham como objetivo facilitar estas adaptações estruturais e funcionais. De facto, a utilização de agentes (farmacológicos ou não) que aumentem a plasticidade cerebral facilita a ação benéfica das intervenções comportamentais, como é exemplo a utilização da fluoxetina para aumentar a capacidade de recuperação após um acidente vascular cerebral (AVC). O exercício físico regular é outro exemplo pois permite aumentar o fluxo sanguíneo cerebral, o que potencia a plasticidade do CPF e o aumento do volume do hipocampo, com consequentes melhorias nas funções executivas e na memória (23).

Uma outra vertente de investigação baseia-se no uso de antidepressivos como forma de aumentar a capacidade de resiliência. Estudos sugerem que um dos possíveis mecanismos de ação dos antidepressivos consiste em induzir alterações em genes que estão associados à resiliência, na medida em que se demonstrou haver uma sobreposição entre alguns dos genes cuja expressão é alterada na resiliência (como o Δ FosB) e os genes que são regulados pela toma crónica de antidepressivos em indivíduos suscetíveis. Assim, sugere-se que se desenvolvam novas terapêuticas baseadas na ação dos antidepressivos mas que tenham por objetivo induzir os mecanismos naturais de resiliência em indivíduos vulneráveis, em vez de terem apenas uma ação sintomática (26).

Discussão e conclusão

O stress é uma resposta fisiológica do organismo que visa a sobrevivência e a manutenção da homeostasia, contribuindo também para o desenvolvimento de mecanismos adaptativos, caso o indivíduo seja exposto a um nível ótimo de stress, o que torna as respostas futuras mais eficientes. Ainda assim, é importante ter em mente que diversos fatores contribuem para a variabilidade interindividual destes mecanismos. As alterações desencadeadas pelo stress dão-se primordialmente no sistema neuroendócrino, mas têm também influência no sistema imunitário, inflamatório, metabólico, entre outros. De facto, o eixo HHA e o SNA constituem os pilares para uma correta resposta ao stress, culminando na libertação de GC e epinefrina/NE, respetivamente, e são responsáveis pela resposta “*fight or flight*” numa fase aguda, na qual se verificam alterações que contribuem para a sobrevivência como o aumento da FC, TA e vigilância. O eixo HHA inicia-se com a libertação de CRH no hipotálamo, que vai levar à secreção de ACTH pela hipófise e finalmente de GC pela SR, que exercem a sua função por intermédio dos GR e MR. O eixo é regulado através de um mecanismo de *feedback* negativo e sofre influência do ritmo circadiano (que dura cerca de 24 horas e que permite o pico de cortisol de manhã e a regulação da densidade sinática) e pelo ultradiano (com duração inferior e que permite a rápida ativação de GR e expressão genética). Este mecanismo de contrarregulação está desregulado no stress crónico, havendo uma hiperativação do eixo HHA e um excesso de libertação de GC, o que tem efeitos deletérios na saúde do indivíduo. Relativamente às estruturas do SNC, verificam-se alterações em termos estruturais e funcionais sobretudo a nível do hipocampo e CPF, que sofrem diminuição do seu volume, e a nível da amígdala, cujo volume e função se encontram aumentados. Como é possível deduzir, a exposição a stress prolongado ou intenso, bem como respostas não adaptativas, têm consequências negativas para o indivíduo, facilitando o surgimento de

doenças neuropsiquiátricas (como depressão *major* e perturbações de ansiedade) e físicas (como HTA e DM).

Todas as técnicas abordadas neste trabalho requerem mais estudos para se compreender o seu mecanismo de ação e a forma como potenciam a resiliência do indivíduo. O *mindfulness* mostrou ter benefício a nível físico, psicológico e cognitivo, contribuindo para melhorias a nível da atenção, regulação emocional e autoconsciência. Desta forma, o indivíduo tem a capacidade de bloquear pensamentos negativos e estímulos que geram stress excessivo e declínio do bem estar e saúde, pelo que este método é já utilizado na abordagem a algumas doenças mentais e até mesmo para controlo de stress e dor em casos de cancro, fibromialgia e EM. Outras técnicas com efeitos semelhantes na redução do stress são a meditação e o *yoga*, este último com uma componente física mais acentuada, e ainda as TCC, nas quais se estimula a análise crítica do pensamento e que são largamente utilizadas em patologias como a PTSD.

Apesar de todas as descobertas feitas até à atualidade, muitas das informações são suposições baseadas em estudos com resultados não totalmente fiáveis, maioritariamente devido ao tamanho das amostras mas também devido à sua diversidade e falta de uniformidade, por exemplo no que diz respeito às técnicas de *coping* utilizadas. Além do mais, é difícil comprovar as associações que se fazem nos humanos em modelos animais, mas é também difícil testar em humanos grande parte das descobertas neurobiológicas feitas em animais. Assim sendo, são necessários mais estudos com o objetivo de descrever as estruturas cerebrais e circuitos neuronais envolvidos na resposta ao stress e que conferem resiliência e de que forma podem ser alterados pelos mecanismos de *coping*. Isto pode ser feito, por exemplo, através de estimulação cerebral profunda em humanos e estudos optogenéticos em roedores (26). Os processos biológicos e psicológicos que envolvem a resposta e resistência

ao stress devem ser compreendidos e relacionados entre si, com o desenvolvimento e com as experiências a que os indivíduos são sujeitos e deve ser investigado quando e de que forma se pode atuar para evitar patologia. Em termos mais específicos devem analisar-se melhor a ação conjunta do eixo HHA e de outros sistemas sensíveis e responsivos ao stress. Deve também conhecer-se melhor a distribuição, quantidade, sensibilidade e função dos recetores de hormonas esteroides, monoaminas e neuropeptidos, a forma como contribuem para a manutenção da homeostasia e como influenciam a relação entre a biologia e comportamento (44). É também necessário conhecer e caracterizar melhor quais os fatores genéticos e epigenéticos associados à resiliência e de que forma podem ser influenciados, saber quais os níveis ideais de stress e quando se deve atuar para potenciar uma correta inoculação.

O atual estilo de vida da maioria da população, frenético e competitivo, é propenso a elevados níveis de stress, mostrando-se de sobejá importância investigar mecanismos que aumentem a resiliência dos indivíduos e previnam o desenvolvimento de patologia. Tendo em conta que se verifica uma interação dinâmica entre a componente física e psicossocial, abre-se a possibilidade de recorrer a fármacos, atividade física ou outras técnicas de forma a potenciar a plasticidade cerebral e permitir que intervenções como as TCC sejam mais eficazes, já que o cérebro, central na adaptação ao stress, é um órgão vulnerável a intervenções externas (23). Apesar de serem necessários mais estudos, pode-se também concluir que as técnicas frisadas neste trabalho têm, de facto, efeitos benéficos na redução do stress e na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos, pelo que deve ser incentivada a sua prática, especialmente tendo em conta que não têm efeitos adversos e que têm uma componente preventiva e não apenas terapêutica.

Bibliografia

1. Aguiló J, Ferrer-Salvans P, Garcia-Rozo A, Armario A, Corbi A, Cambra FJ, et al. Project ES3: attempting to quantify and measure the level of stress. *Rev Neurol*. 2015;61(9):405-15.
2. Sousa N. The dynamics of the stress neuromatrix. *Mol Psychiatry*. 2016;21(3):302-12.
3. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-63.
4. Cooper MA, Clinard CT, Morrison KE. Neurobiological mechanisms supporting experience-dependent resistance to social stress. *Neuroscience*. 2015;291:1-14.
5. Radley J, Morilak D, Viau V, Campeau S. Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;58:79-91.
6. Bernburg M, Vitzthum K, Groneberg DA, Mache S. Physicians' occupational stress, depressive symptoms and work ability in relation to their working environment: a cross-sectional study of differences among medical residents with various specialties working in German hospitals. *BMJ Open*. 2016;6(6):e011369.
7. Paulus MP. Neural Basis of Mindfulness Interventions that Moderate the Impact of Stress on the Brain. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):373.
8. Kassi EN, Chrousos GP. The central CLOCK system and the stress axis in health and disease. *Hormones (Athens)*. 2013;12(2):172-91.
9. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol Learn Mem*. 2014;112:17-29.

10. Paschos KA, Chouridou E, Koureta M, Lambropoulou M, Kolios G, Chatzaki E. The corticotropin releasing factor system in the liver: expression, actions and possible implications in hepatic physiology and pathology. *Hormones (Athens)*. 2013;12(2):236-45.
11. Bisagno V, Cadet JL. Stress, sex, and addiction: potential roles of corticotropin-releasing factor, oxytocin, and arginine-vasopressin. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5-6):445-57.
12. Hammack SE, May V. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stress-related disorders: data convergence from animal and human studies. *Biol Psychiatry*. 2015;78(3):167-77.
13. van Ast VA, Cornelisse S, Marin MF, Ackermann S, Garfinkel SN, Abercrombie HC. Modulatory mechanisms of cortisol effects on emotional learning and memory: novel perspectives. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1874-82.
14. Merkulov VM, Merkulova TI, Bondar NP. Mechanisms of Brain Glucocorticoid Resistance in Stress-Induced Psychopathologies. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(3):351-65.
15. Hall BS, Moda RN, Liston C. Glucocorticoid Mechanisms of Functional Connectivity Changes in Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. *Neurobiol Stress*. 2015;1:174-83.
16. Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(10):483.
17. Singh A, Kaushik A, Kumar R, Nair M, Bhansali S. Electrochemical sensing of cortisol: a recent update. *Appl Biochem Biotechnol*. 2014;174(3):1115-26.
18. Contoreggi C. Corticotropin releasing hormone and imaging, rethinking the stress axis. *Nucl Med Biol*. 2015;42(4):323-39.
19. Lee RS, Sawa A. Environmental stressors and epigenetic control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroendocrinology*. 2014;100(4):278-87.
20. Van Bockstaele EJ, Valentino RJ. Neuropeptide regulation of the locus coeruleus and opiate-induced plasticity of stress responses. *Adv Pharmacol*. 2013;68:405-20.

21. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol.* 2014;127(1):109-35.
22. Reser JE. Chronic stress, cortical plasticity and neuroecology. *Behav Processes.* 2016;129:105-15.
23. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):3-23.
24. Grigoryan G, Segal M. Lasting Differential Effects on Plasticity Induced by Prenatal Stress in Dorsal and Ventral Hippocampus. *Neural Plast.* 2016;2016:2540462.
25. Farrell MR, Sengelaub DR, Wellman CL. Sex differences and chronic stress effects on the neural circuitry underlying fear conditioning and extinction. *Physiol Behav.* 2013;122:208-15.
26. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1475-84.
27. MacLeod S, Musich S, Hawkins K, Alsgaard K, Wicker ER. The impact of resilience among older adults. *Geriatr Nurs.* 2016;37(4):266-72.
28. Ashokan A, Sivasubramanian M, Mitra R. Seeding Stress Resilience through Inoculation. *Neural Plast.* 2016;2016:4928081.
29. Crofton EJ, Zhang Y, Green TA. Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;49:19-31.
30. Eisenberger NI. An empirical review of the neural underpinnings of receiving and giving social support: implications for health. *Psychosom Med.* 2013;75(6):545-56.
31. Grecucci A, Pappaianni E, Siugzdaite R, Theuninck A, Job R. Mindful Emotion Regulation: Exploring the Neurocognitive Mechanisms behind Mindfulness. *Biomed Res Int.* 2015;2015:670724.

32. Tang YY, Leve LD. A translational neuroscience perspective on mindfulness meditation as a prevention strategy. *Transl Behav Med.* 2016;6(1):63-72.
33. Emerson LM, Leyland A, Hudson K, Rowse G, Hanley P, Hugh-Jones S. Teaching Mindfulness to Teachers: a Systematic Review and Narrative Synthesis. *Mindfulness (N Y).* 2017;8(5):1136-49.
34. Andreotti C, Root JC, Ahles TA, McEwen BS, Compas BE. Cancer, coping, and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psychooncology.* 2015;24(6):617-23.
35. Mathur MB, Epel E, Kind S, Desai M, Parks CG, Sandler DP, et al. Perceived stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. *Brain Behav Immun.* 2016;54:158-69.
36. Mind-Body Therapies in Children and Youth. *Pediatrics.* 2016;138(3).
37. Chaoul A, Milbury K, Sood AK, Prinsloo S, Cohen L. Mind-body practices in cancer care. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(12):417.
38. Levin AB, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Jelinek GA. Meditation as an adjunct to the management of multiple sclerosis. *Neurol Res Int.* 2014;2014:704691.
39. Hauser G, Pletikovic S, Tkalcic M. Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6744-58.
40. Adler AD, Strunk DR, Fazio RH. What changes in cognitive therapy for depression? An examination of cognitive therapy skills and maladaptive beliefs. *Behav Ther.* 2015;46(1):96-109.
41. Crofford LJ. Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(1):147-55.
42. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1703-11.

43. CADTH Rapid Response Reports. Virtual Reality Exposure Therapy for Adults with Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2014 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2014.
44. Doom JR, Gunnar MR. Stress physiology and developmental psychopathology: past, present, and future. *Dev Psychopathol.* 2013;25(4 Pt 2):1359-73.
45. Figueira J. Fisiopatologia do Stress. In: Mota Pinto A, editor. *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações. 2.* Coimbra: Lidel; 2007. p. 285-92.