1806-4280/07/36 - 01/96
Arquivos Catarinenses de Medicina

ARTIGO DE REVISÃO

Implicações do estresse sobre a saúde e a doença mental

Célia Martins Cortez[1,2], **Dilson Silva**[1]

Resumo

No presente trabalho, uma descrição dos efeitos do estresse sobre as atividades gerais do organismo é apresentada. São discutidos os tipos de respostas fisiológicas desenvolvidas pelo estresse e os mecanismos conhecidos através dos quais essas alterações podem conduzir a um desequilíbrio psíquico, interface entre a saúde e a doença mental.

Descritores: *1. Estresse;*
2. Doença mental.

Abstract

A description of the stress effects on the general organic activities is presented, focusing on the physiological responses and the mechanisms implicated in the lost of the psychic equilibrium, which is the interface between health and mental disease.

Key words: *1. Stress;*
2. Mental diseases.

[1]Depto de Ciências Fisiológicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
[2]Serviço de Psiquiatria - Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

Introdução

No presente trabalho apresentamos uma descrição dos efeitos do estresse sobre as atividades gerais do organismo humano e os tipos de respostas internas desenvolvidas, buscando correlações que permitam o entendimento de como tais respostas podem conduzir ao desequilíbrio fisiológico e instalação de um desarranjo psíquico, interface entre os estados de saúde e de doença mental. O estresse ainda é um tema que suscita muitas controvérsias, desde sua definição até suas implicações com as doenças. Por vezes, o estresse é referido como sendo um estímulo; por outras, é considerado como uma resposta desenvolvida pelo estímulo[1,2]. Na realidade, a palavra *estresse*, em si, significa "pressão", "insistência" e *estar estressado* significa "estar sob pressão" ou "estar sob a ação de estímulo insistente".

Como já mencionamos em trabalho anterior[3], publicado em 1991, *estresse* é uma palavra amplamente usada no âmbito da Física como sendo a *tensão gerada em um corpo pela ação de forças sobre o mesmo*. Neste caso, o estresse assume o significado de "reação" do corpo à ação das forças que configuram o estressor.

No âmbito da Biologia, *estressor é qualquer estímulo ou evento capaz de provocar estresse*; sendo um processo reativo que tem como finalidade adaptar o organismo ao estressor, ou às mudanças advindas da sua presença[4]. O estado de estresse deve diminuir os efeitos negativos causados pelo estressor, pois é um estado de resistência. Assim, dentro do campo biológico, o termo estresse também tem o significado de reação, não de uma reação instantânea e localizada, mas sim de *um processo reativo que aciona um conjunto de respostas orgânicas e/ou comportamentais relacionadas com mudanças fisiológicas estereotípicas padrões, incluindo da hiperfunção da glândula supra-renal ou adrenal*[5]. Na realidade, o estabelecimento do estresse se dá com o aumento da produção de glicocorticóides (GC), mais precisamente de cortisol (no ser humano), família de hormônios produzidos pelo córtex da supra-renal (CSR) e que competência para habilitar o organismo para responder às do estressor, devido ao amplo espectro de mecanismos que dispara. Entretanto, é importante não confundir estado de estresse com estado de alarme, pois há critérios bem estabelecidos nessa diferenciação[3]. Da mesma forma, não se deve confundir estresse e ansiedade. Conceitualmente, a ansiedade é um estado emocional transitório caracterizado por sentimentos de tensão e apreensão subjetiva e normalmente surge em circunstâncias de ameaça; sendo considerada parte do conjunto de mecanismos de sobrevivência, denominado reação de "luta ou fuga". Naturalmente, a ansiedade está presente nos estados de estresse[4].

H. Selye[5] denominou de *Síndrome Geral da Adaptação* (SGA*)* à soma de todas as reações sistêmicas não específicas que surgem em respostas a uma longa e continuada exposição ao estressor, que é essencialmente diferente das reações adaptativas específicas (tal como a hipertrofia muscular resultante do exercício físico prolongado) e dos fenômenos imunológico e alérgico. Ele dividiu a SGA em três fases: fase do *alarme,* na qual são experimentadas sensações característica da alteração do equilíbrio interno do organismo; fase da *resistência,* quando o organismo tenta adaptar-se ao estressor; e fase da *descompensação ou exaustão,* que advém do esgotamento dos recursos adaptativos, levando o indivíduo à exaustão.

A *fase de alarme* é curta, durando alguns minutos ou algumas horas, e se relaciona com a ação do SNA e liberação de catecolaminas, adrenalina (AD) e noradrenalina (NAD), pela medula da supra-renal (MSR). A *fase de resistência* determina o estabelecimento do estresse e inicia várias horas depois do início da ação do estressor; pois depende da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Esta ativação aciona a liberação do hormônio hipofisário adrenocorticotrófico (ACTH), que provoca a secreção de cortisol pelo CSR. Na *fase de descompensação ou exaustão*, surgem os sintomas do adoecimento. É a fase do estabelecimento de um processo patológico.

Sumarizando, no primeiro momento da SGA, a resposta orgânica é neural, pela ativação do SNA, que é seguida de uma resposta humoral, devida liberação de catecolaminas desencadeada pelo próprio SNA. Pela ação prolongada do estressor, surge então o processo do estresse, que inclui mecanismos complexos e resposta mais ampla; disparadas após a ativação do eixo HHA e liberação de cortisol. A última fase da síndrome está além do estresse, é a fase do adoecimento pela não adaptação ao estressor.

O estresse pode ser *físico, psíquico* (ou emocional) ou *misto*. O estresse físico associa-se a mudanças drásticas da temperatura ambiental e qualquer tipo de lesão na qual a regeneração tecidual assume níveis importantes (cirurgias, traumatismos, hemorragias etc.)[4,7]. O estresse psíquico ou emocional resulta de acontecimentos que afetam o indivíduo psíquica ou

emocionalmente, ou seja, mudança de moradia ou de emprego, casamento, divórcio, viuvez[8] etc. O estresse *misto* resulta da conjugação dos dois já citados; sendo, sem dúvida, o mais comum dos três, já que o estresse físico quase sempre é acompanhado de uma série de fatores que são geradores de estresse emocional, como, por exemplo, a dor[3].

O estresse pode ainda ser classificado como *agudo* ou *crônico*. O estresse agudo cessa logo após o afastamento do agente estressor e o crônico implica em um período de tempo muito maior. Neste, os recursos de adaptação são mantidos ativos durante longo tempo após o fim da ação do estressor.

O hipotálamo e o estado de estresse

O organismo animal é dotado de atributos especiais que possibilitam a sua existência sob inúmeras condições antagônicas à vida, já que todos os órgãos e tecidos são capazes de ajustar o seu funcionamento e manter estáveis as condições do organismo. Por definição, *homeostasia* é essa capacidade que tem o organismo vivo de manter suas condições internas constantes, frente a enorme variabilidade de estímulos externos[9]. O hipotálamo é a área do sistema nervoso (SN) central responsável por uma série de funções que são fundamentais para a vida.

A Figura 1 mostra de forma esquemática as estruturas e os mecanismos mais importantes que são ativados pelo hipotálamo durante os estado de estresse. Nesta podemos observar que, por meio do SNA e do sistema endócrino, o hipotálamo promove mudanças orgânicas fundamentais para a manutenção da homeostasia, tais como a regulação da glicemia e da atividade dos sistemas cardiovascular, digestivo e respiratório. Através de suas conexões com a formação reticular (FR), o hipotálamo participa da regulação do ciclo sono-vigília, influenciando no grau de atenção e expectativa do indivíduo, bem como na graduação do tônus muscular. Além disso, por meio de mecanismos próprios (tais como os mecanismos "da fome", "da sede" e da regulação térmica corporal), o hipotálamo produz subsídios que possibilitam uma atuação integrada do organismo e a preservação da sua harmonia funcional. Abaixo, segue uma descrição sucinta dessas estruturas, mecanismos e respostas adaptativas e suas inter-relações.

Sabemos que o hipotálamo regula o sistema endócrino através da hipófise. A *neuro-hipófise* ou hipófise posterior se relaciona com o hipotálamo pelo trato nervoso hipotálamo-hipofisário, que emerge dos núcleos hipotalâmicos supra-óptico e paraventricular, e transporta os hormônios: antidiurético (ADH) e oxitocina, produzidos nesses núcleos. O ADH tem uma função importante a serviço da homeostasia, pois atua nos ductos renais, diminuindo a perda hídrica pela urina[10]. Na *adeno-hipófise* ou hipófise anterior há células produtoras de hormônios que atuam em outras glândulas. Sua relação com o hipotálamo se dá através do sistema porta-hipofisária; uma rede de capilares formada a partir das veias portais hipofisárias. De pequenos núcleos hipotalâmicos situados no tuber-cinéreo (ex.: núcleo arqueado) partem fibras neuro-secretoras que lançam no sangue porta-hipofisário fatores ou hormônios produzidos naqueles núcleos, que regulam a função adeno-hipofisária. Assim, o hipotálamo controla a adeno-hipófise na liberação dos hormônios gonadotróficos (LH e FSH), tireotrófico (TSH), adrenocorticotrófico (ACTH) e somatotrófico (GH), que regulam, respectivamente, as funções das gônadas, da tireóide, da supra-renal e o crescimento corporal[9].

A secreção do ACTH é estimulada pelo fator hipotalâmico CRF (*corticotrophic releasing factor*). O ACTH regula a sua própria liberação, seguindo um mecanismo *feedback* que envolve o controle da liberação do CRF pelo hipotálamo. Essa ligação entre o hipotálamo, hipófise e adrenal, que envolve as liberações vinculadas de CRF, ACTH e GC, determina um eixo funcional que é o HHA. O ACTH é o maior, mas não o único, sinal fisiológico que regula a síntese de cortisol pelo córtex da adrenal, pois o GH e SN simpático (SNS), através das catecolaminas, podem contribuir nessa regulação.

A neuro-hipófise também influencia na liberação de ACTH, já que o ADH estimula a liberação de CRF e, conseqüentemente, de ACTH; e a oxitocina inibe[10]. O ADH e a oxitocina alcançam a hipófise através de dias vias, pois são secretados para o líquor e diretamente para o sistema porta-hipofisária.

Respostas neuroendócrinas disparadas pelo estresse

O estado de estresse se caracteriza por um aumento da atividade ao nível de quase todos os tecidos, exigindo que a taxa sangüínea de glicose (glicemia) atenda às necessidades orgânicas. No caso do SN, este atendimento é prioritário, já que suas funções são dependentes diretamente da glicemia[11], dada inabilidade das células nervosas para armazenar glicogênio. Além disso, aminoácidos, sais e vitaminas são indispensáveis para

sustentar o aumento metabólico geral. Em função dessa demanda, vários mecanismos neuroendócrinos são disparados, com o objetivo de resolver as carências sistêmicas.

Resposta do SNA ao Estresse. Tanto no estado de estresse físico quanto emocional, o hipotálamo aciona o SNA. O SNS é responsável por um aumento geral de respostas orgânicas, não só por sua ação direta, mas também pela sua relação com a MSR. São respostas que incluem: aumento da glicemia e do metabolismo celular geral; aumento da força muscular e do fluxo sangüíneo para os músculos ativos, com diminuição em órgãos menos ativos; aumento da freqüência cardíaca, da força de contração ventricular e da pressão arterial; aumento da coagulação sangüínea e da atividade mental do indivíduo. A soma desses efeitos amplia a capacidade relativa de desempenho físico e mental[9]. Por outro lado, o SN parassimpático (SNP), de funções complementares àquelas do SNS, compõe o complexo circuito através do qual o hipotálamo coordena a expressão da emoção, já tendo sido demonstrado que o circuito vagal é influenciado diretamente pelos GC[12]. As estimulações do SNS e SNP produzem efeitos diferentes nos diversos órgãos; e a hiperatividade do SNA pode desencadear desequilíbrios que são chamados de *neurovegetativos*.

Respostas da FR ao Estresse. A FR constitui uma rede de neurônios frouxamente organizada que se dispõe ao longo do tronco cerebral, desde segmentos medulares cervicais até o tálamo[13]. Vários núcleos da FR do tronco encefálico mantêm conexões recíprocas com o hipotálamo, influenciando no controle do SNA[14] e endócrino, especialmente os núcleos da rafe da ponte, que contêm serotonina (5HT) e a noradrenalina (NAD). Na FR do tronco encefálico caudal, há centros que regulam a pressão arterial, a freqüência cardíaca e a respiratória[14,15]. A FR do mesencéfalo compõe o sistema reticular ativador (SRA), que é envolvido com o ciclo de sono e vigília, recebendo sinais do cerebelo, gânglios basais, hipotálamo e córtex cerebral[16]. A estimulação de regiões hipotalâmicas dorsais aos corpos mamilares excita o SRA provocando vigília, interesse e excitação, além do aumento da atividade do SNS[17]. Já a estimulação de áreas hipotalâmicas anteriores e laterais inibe a porção mesencefálica do SRA, causando sono[18]. O tônus muscular esquelético geral envolve mecanismos relacionados com a FR e o SRA. O estresse e os estados psíquicos anormais podem modificar consideravelmente o grau da atividade da FR e alterar o tônus muscular esquelético, causando excitabilidade ou depressão motora [19].

Respostas da Supra-renal. A MSR é um gânglio nervoso atípico que contém uma massa de células com grânulos de adenosina trifosfato (ATP) e catecolaminas, além de terminações pré-sinápticas. MSR secreta AD e pequena quantidade de NAD.. A MSR recebe rica inervação do tronco simpático e a liberação dos seus hormônios se dá principalmente em resposta a descargas simpáticas. Assim, a MSR é ativada durante situações emergenciais, ou de alarme, para prolongar os efeitos simpáticos por meio de mecanismo hormonal; pois as catecolaminas aumentam do tônus basal dos músculos esqueléticos e outras funções orgânicas, mantendo o indivíduo preparado para atividade física[9,20,21]. Mas durante o estresse, a liberação das catecolaminas também é regulada também pelos GC[8,9]. As catecolaminas têm importante ação hiperglicemi-ante, ativando a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas, inibindo a síntese de insulina e estimulando a de glucagon. Este reforça os efeitos das catecolaminas sobre o fígado e a insulina antagoniza[22].

O CSR secreta corticosteróides, composição formada por três famílias de hormônios: *glicocorticóídes* (GC), *mineralocorticóides* (que têm importante ação sobre o controle plasmático dos íons Na^+, Cl, K^+ e bicarbonato, agindo ao nível renal) e *andróge-nos* (conjunto de hormônios análogos quimicamente aos produzidos pelas gônadas masculinas). Mas são os GC que têm importância primária nos estados de estresse (Figura 1). Em sua composição encontramos, no ser humano, o *cortisol* ou *hidrocortisona* numa taxa de 95% e, em menor quantidade, a *corticosterona* e a *cortisona*[9].

A taxa plasmática diária de GC é regulada por um mecanismo de *feedback* negativo exercido pelo ACTH sobre o hipotálamo e a hipófise. Entretanto, a exposição continuada ao estressor se sobrepõe a este mecanismo *feedback* negativo de controle circadiano e mantém os níveis plasmáticos de GC aumentado durante todo o tempo necessário. Essa sobreposição é definida principalmente pelo sistema límbico, que estimula os núcleos hipotalâmicos secretores de CRF. Além disso, durante o estresse outros hormônios influenciam no controle da taxa plasmática do ACTH e cortisol[23].

Efeitos Gerais do Cortisol. O efeito mais pronunciado do cortisol é a sua capacidade de aumentar a taxa de glicose sangüínea e proteger o organismo da hipoglicemia. É um hormônio de extrema importância durante jejum prolongado; sendo a ativação do eixo HHA induzida pelo estresse precedida por queda glicêmica. Por outro lado, aumento pronunciado da glicemia eleva

os níveis plasmáticos de cortisol e pode ampliar as respostas características do estresse[24].

O aumento da glicemia pelos GC resulta da ativação da gliconeogênese hepática e de certos efeitos sistêmicos do cortisol. Estes causam rápida mobilização de aminoácidos e ácidos graxos das reservas celulares, já que ativam a lipólise das gorduras e inibem a lipogênese no tecido adiposo, dando lugar à formação de ácidos graxos, e aumentam o catabolismo protéico e diminuem a síntese de proteínas em quase em todos os teci-dos, com exceção do fígado[25].

Os GC estimulam a síntese de RNA[11], de proteínas e glicogênio em alguns tecidos. Têm efeito inverso ao da insulina e inibe a sua secreção, enquanto estimula a do glucagon[26,27]. GC, catecolaminas e glucagon reforçam mutuamente os seus efeitos glicêmicos.

Os GC regulam as respostas alérgica e inflamatória (Figura 1), sendo de grande importância nos casos de estresse físico. Interferem diretamente na resposta histamínica, estabilizam as membranas lisossômicas e reduzem a permeabilidade capilar e a fagocitose. Inibem a formação do ácido araquidônico e as sínteses de prostaglandinas, prostaciclinas e leucotrienos[28]. Assim regulam a febre e favorecem os processos de regeneração e cicatrização tecidual. Também influen-ciam a resposta imune, pois reduzem o número de linfócitos e eosinófilos circulantes e a produção de anticorpos; bloqueiam a síntese de interferon e inibem as interleucinas, causando supressão das respostas mediadas pelos linfócitos T[25].

No aparelho cardiovascular, os GC ampliam a ação catecolaminérgica (Figura 1), aumentando o tônus vas-cular e a força de contração miocardíca[25]. Seu efeito inibitório na síntese das substâncias inflamatórias vasodilatadoras contribui na recuperação da pressão arterial em casos de hemorragia[29].

No SN, os CG influenciam desde a regulação de processos básicos de multiplicação e diferenciação celular até alterações da atividade eletrofisiológica. Os GC se ligam com grande especificidade em pontos específicos do cérebro; especialmente em estruturas do sistema límbico[27] e no hipocampo[29]. Certas habilidades do SN no processamento de informações são dependentes do cortisol, estando sob sua influência os padrões de humor, de motivação e aprendizagem[4], já que interfere nos sistemas de neurotransmissores. Regula o sistema de catecolaminas (aumenta a síntese de tirosina hidroxilase, feniletanolalamina, N-metil--transferase e dopamina 13-hidroxilase), induzindo a transformação de NAD em AD na medula adrenal[32]. Ativa a síntese de enzimas do sistema colinérgico[32] e aumenta a síntese da triptofano-hidroxilase, enzima relacionada com a produção da 5HT. Os circuitos de 5HT do cérebro têm importante papel nas respostas autônomas, comportamentais e neuroendócrinas ao estresse, sendo parte intrínseca do mecanismo do sono e determinação do estado de humor, pois regulam o nível de ansiedade e motivação[33].

Efeitos Negativos do GC. Apesar das importantes funções dos GC, a exposição prolongada do organismo a este hormônio, ou a exposição de curta duração a taxas muito altas, provoca uma série de alterações negativas em todo organismo. Os GC ativam a degradação e a inibição da síntese protéica nos músculos, nos tecidos adiposo, linfóide e conjuntivo, e na pele[9,25]; além de suprimirem a duplicação de DNA e, em doses maiores, promoverem a sua degradação[26,27]. O conteúdo de gordura do corpo decresce visivelmente sob ação de altas taxas de cortisol[34], sendo este efeito mais pronunciado nas extremidades do corpo. Assim, ocorrem quadros de distribuição centrípeta de gordura, que acumula na região torácica[9]. Pelo efeito antagônico ao da insulina, o cortisol inibe o transporte de glicose para os músculos e adipócitos, podendo causar a diabete por excesso de esteróide (diabete supra-renal). Além disso, a intensa mobilização de gordura dos depósitos pode gerar hiperlipidemia e hipercolesterolemia[35,36].

A exposição crônica ao cortisol nas primeiras fases do pós-natal causa decréscimo do peso cerebral e do seu conteúdo em DNA, diminuindo o número de células. Inibe a mielinogênese e a formação de sinapses, retardando o crescimento dos dendritos corticais[37], podendo produzir efeitos potencialmente adversos sobre a fisiologia do hipocampo e sobre elementos específicos da *performance* cognitiva, além de interferir no padrão de humor. O tratamento prolongado com grandes doses de GC, em qualquer idade, pode produzir quadros de euforia, que podem evoluir para estados psicóticos, paranóicos ou depressivos.

Os GC influenciam a expressão fenotípica nos neurônios, sendo capazes de aumentar a resposta adrenérgica em populações de neurônios que, na sua ausência, são predominantemente colinérgi-cos. Isto resulta num aumento da expressão adrenérgica num dado órgão ou gânglio, o que pode implicar em alterações vegetativas e comportamentais[27,38]. Em trabalho anterior, usando método estereológico morfométrico, descobrimos um decréscimo significante no diâmetro

médio dos neurônios do gânglio cervical superior de ratos tratados cronicamente com cortisol na fase pré-puberal, em relação ao grupo de controle. Esses resultados sugerem que altas doses plasmáticas de cortisol durante os primeiros dias de vida extra-uterina podem gerar alterações na atividade desse gânglio na idade adulta[39].

De fato, qualquer tipo de tratamento que envolva a administração de GC nas fases neonatal ou de crescimento pode incorrer em graves conseqüências, quando não controlado. Dependendo do tempo de administração e dose, os GC podem acelerar ou retardar a maturação funcional dos sistemas[27], já que têm importante ação no crescimento geral do corpo, atuando em conjunto com o GH, hormônios tireoidianos e androgênios da supra-renal. Em altas taxas agem como mineralocorticóide e aumentam a reabsorção renal do sódio, tendo uma ação hipertensivar. Aumentam a secreção de gastrina, elevando a produção de ácido clorídrico pelas glândulas gástricas e inter-ferindo na absorção intestinal.

A integração das funções psíquicas no estado de estresse

O estresse se estabelece com a ativação do eixo HHA e a elevação rápida de GC, a fim de conduzir o organismo ao processo de adaptação. Como já mencionado acima, qualquer estressor, inicialmente, causa descargas aumentadas de AD, e a persistência de sua presença (horas depois) leva ao aumento na liberação de GC. Embora o eixo HHA seja o centro radiador das respostas do estresse, a integração do sistema endócrino é de tal monta que, ao final, todas as glândulas também passam a responder em algum grau[40]. É difícil definir o limite de atuação de cada um dos hormônios, separando suas funções, já que o estresse provoca uma cascata de respostas orgânicas complementares entre si; e que parecem se modificar de acordo com o tempo.

Sem dúvida, durante o estado de estresse emocional, a atividade cerebral, principalmente no sistema límbico, aumenta consideravelmente em relação aos períodos rotineiros. Além da atividade neural ordinária, há o acréscimo relativo à adaptação, que é dependente dos processos de memória e aprendizagem. Tal ativação envolve a criação de "registros novos" e a remodelagem de antigos, a partir das informações que alcançam às áreas sensoriais.

Uma das reações observadas durante o estado de estresse é a ampliação da acuidade sensorial; objetivando a obtenção do maior número possível de informações. Afinal, a situação estressante traz em si a necessidade do armazenamento de dados para a equalização, análise e "compreensão da nova situação"; para, então, advir a solução ou a adaptação. É evidente que todo esse trabalho depende do nível de informação que o indivíduo tem sobre os acontecimentos geradores do estresse e da representatividade afetiva desses acontecimentos em seus "arqui-vos corticais"; a qual resulta das suas experiências pregressas[3]. É sabido que uma pessoa se habitua rapidamente a estímulos pouco significativos; não acontecendo o mesmo com estímulos que provocam emoções intensas. Estímulos carregados emocionalmente possuem um potente efeito modulatório sobre o córtex sensorial e estruturas subcorticais[41]. Pavlova[42] demonstrou que a reatividade do hipotálamo e da amigdala aos estímulos sensoriais aumenta nos estados emocionais e no estresse. O hipocampo parece desempenhar a tarefa de associar características afetivas aos sinais sensoriais, transmitindo a informação integrada para o "centro da emoção" do hipotálamo e outros centros auxiliares. Este processo estaria relacionado com o controle da informação para a memorização, interferindo no comportamento durante o aprendizado.

Os processos de memória e aprendizagem intensificam a formação ou ativação de "novas sinapses" e a reorganização das "antigas", envolvendo o aumento da síntese e remodelagem estrutural de proteínas, além de outros constituintes das membranas sinápticas[43]. Tudo isto inicia com a ramificação dendrítica e axonal, envolvendo a reestruturação e movimentação do citoesqueleto[44]. Vários modelos computacionais de controle motor e aprendizagem têm sido propostos nas últimas décadas com base nos conhecimentos atuais sobre processamento neuronal[45,46]. Os receptores de GC presentes em neurônios em áreas relacionadas com motivação, memória e aprendizagem, principalmente no hipocampo, modulam a potenciação da atividade de aprendizado de longo prazo[47]; portanto, o estresse pode interferir em todos esses processos.

Sumarizando, a adaptação psíquica envolve a classificação e a padronização de sensações novas, sendo, portanto, intenso o trabalho cortical durante o estresse. Isto demanda um gasto muito grande de energia, em atendimento às inúmeras sínteses moleculares envolvidas, principalmente de proteínas e neurotransmissores. Nas áreas límbicas, naturalmente, são criados circuitos que contêm em si a "representação afetiva" de cada sensação nova experimentada, de forma

que elas possam servir de instrumentos para a formulação de respostas nos momentos adequados. Assim, durante o estresse, o hipotálamo, como o "centro da expressão da emoção", é "bombardeado" por informações, em função da re-estruturação psíquico-emocional do indivíduo[2], o que pode, em situações extremas, ser uma fonte de alterações do comportamento.

Estresse e patogênese dos distúrbios mentais

Hoje é admitido que o desencadeamento da morbidade psiquiátrica possa resultar de uma exposição aguda ou crônica a estressores, sem o advindo da tão necessária adaptação. Entretanto, a relação causal entre estresse e morbidade apresenta muitas associações complexas condicionadas por muitas influências. Há uma relação entre a tolerância ao estresse severo e a capacidade do indivíduo em se habituar às mudanças nas suas atividades normais, sugerindo um papel da personalidade sobre o grau desta capacidade[28]; da mesma forma que há uma correlação direta entre *status* social e aumento da atividade do eixo HHA durante estresse psicossocial[7,48].

Importantes alterações de humor e comportamentais (ex.: ansiedade) são normalmente desencadeadas por uma variedade de estressores, fazendo parte da experiência diária de muitos dos habitantes das grandes cidades. Um exemplo é o comportamento hipocondríaco[49], que resulta de uma adulteração perceptiva do *feedback* neural oriundo de várias partes do corpo que alcança o cérebro. Este *feedback* se torna exacerbado e com teor emocional de desagrado, embora nenhuma função ou estrutura orgânica esteja verdadeiramente perturbada. Essas pessoas vão de médico em médico, submetendo-se a muitos exames sem obter explicação satisfatória sobre a verdadeira natureza do seu transtorno[2]. Outros exemplos são os quadros típicos da ansiedade crônica e do estresse pós-traumático, que parecem resultar de uma intensa ativação da amigdala basolateral pelo cortisol[50].

O estresse é um evento com o potencial de estabelecer co-morbidades, na dependência de fatores predisponentes presentes no momento (genéticos, congênitos, emocionais, alimentares etc). Isto é atestado pela relação existente entre hipotireoidismo, depressão nervosa e imunodepressão. Na depressão, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide se encontra inibida[51]. Reciprocamente, a inibição deste eixo causa quadro de depressão. Por sua vez, o estresse também influencia a função tireóideana, sendo hoje freqüentes as tireopatologias resultantes de estresse. Por outro lado, os hormônios tireóideanos são importantes para a integridade do processo imunológico[9]. Assim, por vezes, torna-se difícil determinar a patologia de base nessa relação.

Já é bem conhecido da prática médica, que o estresse por internação de longo termo causa aumento da acidez gástrica e subseqüente formação de gastrite e/ou úlcera, devido à ativação do eixo HHA[52]. Tanum *et al*.[53] mostrou evidências da relação entre o aumento dos níveis séricos de cortisol e o crescimento da angústia em doentes gastrointestinais crônicos, fortalecendo a idéia da necessidade de atenção para os efeitos afetivos do cortisol nas doenças crônicas. Há também relatos sobre taxas aumentadas de cortisol circulante em pacientes bulímicos. A bulimia é um transtorno psiquiátrico que conjuga os sintomas de ansiedade e depressão, sendo que o comportamento alimentar desses pacientes termina por causar distúrbios importantes do trato gastrointestinal e outros sistemas. Tal comportamento tem relação com o nível de atividade de centros hipotalâmicos que contêm neurônios com receptores de GC, o que permite o entendimento da influência do estresse no comportamento alimentar e seus distúrbios[54,55].

O fato de que na síndrome de Cushing, que é uma doença causada por um excesso crônico de GC, são observadas várias perturbações psiquiátricas e psicológicas, sendo a depressão maior o distúrbio de co-morbidade mais comum, tem estimulado a investigação da existência de correlações do aumento desse hormônio com a gênese de distúrbios psiquiátricos. Outros aspectos psicopatológicos da síndrome de Cushing em adultos incluem a mania, a ansiedade generalizada e a deficiência orgânica cognitiva[56].

Na seção anterior discutimos muitos dos efeitos negativos dos GC sobre o organismo, em especial sobre o SN central, oferecendo uma visão panorâmica das possibilidades de alterações fisiológicas que podem evoluir para complicações, com manifestações de distúrbios mentais. É importante lembrar que os efeitos do cortisol envolvem a liberação de outros hormônios, que não são considerados hormônios de estresse, mas que contribuem na resposta global do organismo ao estressor.

Dentre as doenças psiquiátricas que têm como fator precipitante ou complicador a disfunção do eixo HHA e da resposta neural ao cortisol podemos citar: o transtorno bipolar[57], o transtorno depressivo maior, a depressão e a

psicose pós-parto[58], a perda da memória por senilidade ou mal de Alzheimer[59] etc. Embora o ataque de pânico não seja acompanhado por um aumento importante de GC, mas sim aumento da atividade do SNS e da MSR, é admitido que o desenvolvimento da síndrome de pânico seja resultado de exposições prévias a situações de estresse intenso[60]. No caso do distúrbio de despersonalização, o qual pode ocorrer durante um surto de ansiedade ou surgir após evento traumático, já foi observado que em tais pacientes a atividade basal do eixo HHA é reduzida, sugerindo que essa atividade e/ou a resposta neural ao cortisol em estresse intenso possa ser mais intensa neles do em outros indivíduos[61].

O Eixo HHA e a Idade. Há uma correlação positiva entre idade e a taxa de cortisol salivar no período de pós-puberdade, sugerindo que a "maturação" progressiva na atividade do eixo HHA seja associada às mudanças comportamentais observadas nesse período[62]. Freqüentemente, ocorrem comportamentos esquizotípicos, sendo esse período considerado prodrômico dos principais transtornos psiquiátricos[63]. Para Walker *et al*[62], a moderação desses comportamentos advém com a "maturidade funcional do eixo HHA"; e a esquizofrenia (EQZ) resultaria da falência nesse processo de maturação. De fato, tais pacientes têm um histórico de pós-puberdade marcado por sinais esquizotípicos que antecedem o início da doença. Por outro lado, a idade avançada aumenta a resposta do eixo HHA a situações de desafio, sejam intelectuais, emocionais ou físicos; sendo este efeito maior no sexo feminino[64]. Há correlação significativa entre os transtornos da idade e alteração nos mecanismos de adaptação por envelhecimento orgânico, embora o aumento da resposta do eixo HHA devido ao envelhecimento normal (isto é, sem a coexistência de patologia) seja modesto em comparação com os observados na doença de Alzheimer e na depressão maior[65].

Lundberg[66] alerta sobre a importância de um balanço adequado entre os processos catabólicos e anabólicos para a manutenção da saúde e longa sobrevida. Ele lembra que na sociedade moderna, que se caracteriza por um ritmo de vida acelerado e de altas demandas de efetividade e eficiência no desempenho das pessoas, a necessidade de repouso e recuperação são problemas maiores para a saúde do que o nível absoluto de estresse. Entretanto, deve-se considerar que o estresse pode se auto-sustentar com o desequilíbrio dos processos fisiológicos gerados por ele mesmo. Uma importante conseqüência desse desequilíbrio é o processo de estresse oxidativo celular, que decorre da formação de radicais livres (substâncias com alto poder oxidante), devido a um balanço irregular entre a formação desses radicais e a capacidade de resposta do arsenal enzimático de defesa antioxidante dos organismos vivos[67].

O estresse psicológico e a idade têm significante associação com alto índice de estresse oxidativo, que é capaz de produzir alterações metabólicas importantes ao nível de todos os tecidos, incluindo o próprio eixo HHA, podendo promover o início precoce de doenças relacionadas com a idade[68]. Na literatura há muitos dados referentes a mecanismos geradores de estresse oxidativo como uma expressão de agressão celular e molecular. Há alterações nucleares, citosólicas e membranares, produzidas pelo fenômeno da peroxidação lipídica e degradação das proteínas celulares. Devido ao seu "potencial destruidor", os radicais livres podem estar envolvidos no início ou na aceleração de processos patológicos como, por exemplo, a aterogênese, a cancerogênese, a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, além de outras doenças neurodegenerativas[69].

Estresse e Distúrbios do Sono. Irregularidade do sono é um sintoma importante encontrado em quase todos os distúrbios psiquiátricos. Entretanto, os distúrbios do sono constituem, por si só, uma fonte de alterações neuroquímicas e comportamentais, que são até vistos *per si* como uma psicopatologia[70]. O encurtamento do tempo de sono constitui uma condição crescente e comum nas sociedades industrializadas. É conhecido que a insônia aguda retarda a estimulação circadiana matinal do eixo HHA, envolvendo uma alteração na regulação do *feedback* negativo de GC. Dessa forma, a insônia aguda pode acelerar o desenvolvimento de conseqüências metabólicas e cognitivas pelo excesso de GC[71]. Episódios repetidos de insônia aguda, ou a inibição repetida do sono pode estabelecer um ciclo vicioso, em que o estresse leva à insônia e esta aumenta as respostas ao estressor, podendo resultar em insônia crônica. De fato, já foi demonstrado que há uma relação direta entre o grau do distúrbio do sono com as atividades do eixo HHA e do SNS na insônia crônica[72].

Estresse, Dependência e Abuso de drogas. O estresse é considerado o fator que mais contribui para o comportamento compulsivo durante o curso da dependência de drogas (álcool, nicotina ou psicoativas)[73]. Há sugestões de que a dependência esteja implicada com mecanismos motivacionais; e o estado motivacional é controlado por processos básicos de regulação

homeostática. No hipotálamo há um centro gerador de comportamentos desencadeados pela motivação, em resposta a comandos oriundos do neocórtex e sistema límbico[74], sendo a dopamina (DA) um dos principais neurotranmissores envolvidos no comportamento de recompensa. Parece que o aumento de DA no núcleo accumbens está envolvido com o aumento motivacional e emocional e resulta no uso e abuso de drogas[74]. Porém, certas drogas com alto poder de causar dependência agem sobre sinapses de NAD e 5HT, bloqueando a recaptação das mesmas[73]. Para Kalivas[74], a adaptação dos neurônios do núcleo accumbens a descargas glutaminérgicas oriundas do córtex pré-frontal promove o caráter compulsivo da dependência de drogas, em associação com o decrescimento dos valores naturais e a diminuição do controle cognitivo. Essas e outras descobertas colaboram para o entendimento da relação do estresse e do cortisol com o seu desenvolvimento da dependência de drogas e suas manifestações.

Estresse e Distúrbios Psicóticos. Vários estudos apóiam com a hipótese de que o estresse cumulativo possa desencadear distúrbios psicóticos transitórios em indivíduos vulneráveis, principalmente naqueles em cujo nível de reatividade emocional ao estresse diário é muito grande [75]. No caso do paciente esquizofrênico, é possível que a disfunção de pelo menos um dos componentes do sistema de adaptação desencadeie surtos sob circunstâncias estressantes[76].

A esquizofrenia (EQZ) é um distúrbio mental maior, que tem sido muito estudado sob diferentes pontos de vista. É ainda uma doença de etiologia desconhecida, sendo a sua fisiopatologia complexa e, na maioria dos casos, requer tratamento pelo resto da vida. O desencadeamento da EQZ resulta da interação entre a suscetibilidade genética ou biológica do indivíduo e as condições ambientais desfavoráveis[63]. Uma relação direta entre alteração crônica da taxa GC circulante e os danos de memória característicos da EQZ já foi observada. De fato, a exposição crônica a altas taxas plasmáticas de GC tem efeito potencialmente adverso na fisiologia cognitiva[19]. Assim, é plausível a associação entre o surto esquizofrênico e o aumento da atividade do eixo HHA causado pelo estresse, já que a EQZ é uma doença cujos surtos apresentam sintomas típicos de anormalidade hipocampal e prejuízo cognitivo.

Estresse, Função Ovariana e Distúrbios Psiquiátricos. O estrogênio é capaz de atenuar as respostas orgânicas desencadeadas pelos GC[77], mas a ativação do eixo HHA pelo estresse tem ação inibidora sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, alterando a liberação de hormônios ovarianos e ciclo menstrual[78]. Há fortes evidências da relação entre estresse e a síndrome disfórica pré-menstrual na mulher. As mudanças hormonais no ciclo ovariano afetam diretamente a resposta adrenal ao estresse, pois o estradiol tem influência sobre esta resposta[79]. A ativação intensa do eixo HHA estimula a liberação de LH, de modo que o estresse agudo na fase folicular do ciclo menstrual pode desencadear pulsos precoces de LH, interferindo na maturação do folículo e na ovulação[78]. Isto pode determinar uma inabilidade do organismo para diminuir os efeitos negativos causados pelos estressores, gerando a tensão característica dessa síndrome.

O estradiol tem sido considerado um fator de proteção contra surtos psicóticos em mulheres esquizofrênicas nas fases ovulatória e peri-ovulatória do ciclo ovariano. Apresentam Os níveis de estradiol em tais pacientes é significativamente mais baixo que em mulheres não esquizofrênicas; e freqüentemente o primeiro surto psicótico e os episódios recorrentes ocorrem em fases de baixos níveis de estradiol. Huber *et al*[79] sugerem esses surtos possam resultar de mecanismo *downregulation* hipotalâmico, promovido por situações de estresse agudo e que compromete a regulação ovariana. A terapia combinada estradiol-antipsicóticos tem se mostrado superior que a monoterapia sem o hormônio, na prevenção de surtos nessas pacientes[80].

Considerações finais

O organismo humano possui mecanismos eficientes para a manutenção do seu equilíbrio diante de situações estressantes. Porém, tais mecanismos podem falhar em casos de estimulações muito intensas ou muito prolongadas, capazes de torná-lo inábil em promover a sua homeostasia, gerando, assim, distúrbios conseqüentes da fadiga. Na longa lista de sintomas típicos de tais distúrbios podemos incluir: cefaléia, taquicardia, dispepsia e mudança de apetite, cansaço muscular, distúrbios sexuais e alterações da memória e humor.

O estresse emocional prolongado e as alterações fisiológicas que o acompanham vão paulatinamente produzindo no organismo depleções químicas capazes de gerar alterações funcionais que ultrapassam o limite entre o estresse e a doença. As reações cognitivas, emocionais, comportamentais e orgânicas que se desenvolvem podem se tornar patogênicas, podendo ser maioria delas enquadrada dentro de duas amplas

categorias: (1) as reações neuroendócrinas, com efeitos secundários sobre o metabolismo, e (2) as reações do sistema imunológico. Há uma relação bidirecional entre as funções nervosa e imunológica. Assim, o estresse e a depressão do humor afetam a imunidade, podendo gerar imunossupressão ou imunoativação. Também são inúmeras as correlações que podem ser feitas entre estresse e envelhecimento orgânico; e a cada dia surgem mais evidências que reforçam a implicação do estresse com as doenças psiquiátricas típicas da idade.

Apesar do aumento da expectativa de vida nas últimas décadas, decorrente dos avanços médico-tecnológicos, o intenso estresse imposto pela sociedade atual, com todas as conseqüentes mudanças climáticas e alterações na constituição do meio ambiente, parece estar completamente fora da capacidade adaptativa natural. Dois exemplos disto são o adoecimento e a extinção de espécies animais e vegetais que constantemente nos são noticiados. A perda da função de espécies dentro de um ecossistema, ou de órgãos ou células dentro de um corpo, demonstra que o Princípio da Adaptabilidade está sendo transgredido nos seus limites quantitativos de atuação, ou seja, nos limites de tempo para o processamento dos dados oferecidos pelos estressores e ajustamento dos sistemas nas suas funções.

Quanto ao portador de distúrbio psiquiátrico, vários estudos apontam a sua vulnerabilidade ao estresse. Esse conhecimento é relevante no tratamento de tais pacientes como conduta preventiva. Cabe ao psiquiatra e aos terapeutas alertarem ao próprio, e principalmente aos seus familiares, sobre a importância da sua preservação de qualquer situação estressante, pela contribuição que mudanças repentinas em seu ambiente ou seus hábitos podem dar para o desencadeamento de surtos e/ou agravamento da sua condição geral.

Referências bibliográficas:

1. Esch T. Health in stress: change in the stress concept and its significance for prevention, health and life style. Gesundheitswesen 2002; 64:73-81.
2. Kalimo R, El Batawi MA, Cooper CIJ. Psychosocial factors at work and their relation to health. Geneva:World Health Organization 1987; 63:37.
3. Cortez CM. O Estresse e suas implicações fisiológicas. A Folha Médica 1991; 103:175-181.
4. Boudarene M, Legros JJ. Study of the stress response: Role of anxiety, cortisol and DHEAS. Encephale 2002; 28(2):239-242.
5. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J. Clin. Endocrin. Metab. 1946; 6:117-196.
6. Tout K, Dehaan M, Campbell EK, Gunnar MR. Social behavior correlates of cortisol activity in child care: gender differences and time-of-day effects. Child. Dev. 1998; 69 (5): 1247-1262.
7. Hancock PA, Ross JM, Szalma JL. A meta-analysis of performance response under thermal stressors. Hum Factors. 2007; 49:851-877.
8. Hellhammer DH, Buchtal J, Gutberles I, Kirachbaum C. Social hierarchy and adrenocortical stress reactivity in men. Psychoneuroend 1997; 22 (8):643-650.
9. Jonhson LR. Essencial Medical Physiology. Lippincott - Raven Publications. Philadelphia, USA. 1998.
10. Root AW. Endocrinology and metabolism. Curr Opin Pediatr. 2005; 17:510-511.
11. Montaron MF, Drapeau E, Dupret D *et al*. Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. Neurobiol Aging. 2006; 27:645-654.
12. Porges SW, Doussard-Roosevelt JA, Maiti AK. Vagal tone and physiological regulation of emotion. Monogr. Soc. Res. Child. Dev. 1994; 59:167-186.
13. Burt AM. Textbook of Neuroanatomy, W.B.Saunders Co., Philadelphia, USA. 1993.
14. Pay RG. Cognative regulation of cortical activity by the reticular formation, hypothalamus, and thalamus. Int J Neurosci. 1980; 10:233-253.
15. Lowry CA. Functional subsets of serotonergic neurones: control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Neuroendocrinol. 2002; 14:911-923. Ageing. Res. Rev. 4:141-194.
16. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep. Nat Rev Neurosci. 2002; 3:591-605.
17. Samuels BC, Zaretsky DV, DiMicco JA. Dorsomedial hypothalamic sites where disinhibition evokes tachycardia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; 287:R472-R478.
18. Rodrigo-Ângulo ML, Rodriguez-Veiga E, Reinoso-Suarez F. A quantitative study of the brainstem cholinergic projections to the oral pontine reticular nucleus. Exp Brain Res. 2005; 160:334-343.
19. Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. J. Neurosci. 1990; 10:2727-2734.

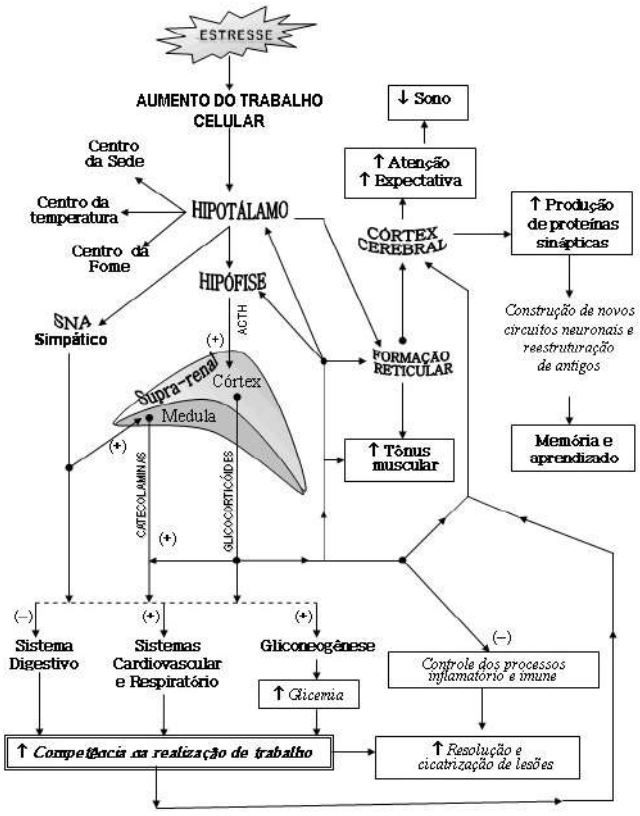
20. Axelsson J. Catecholaminic function. Ann. Rev. Physiol. 1971; 33:1-30.
21. Lundberg U. Coping with stress: Neuroendocrine reactions and implications for health. Noise and Health 1999; 1:67-74.
22. Gerich JE, Charles MA, Grodsky GM. Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. Ann. Rev. Physiol. 1976; 38: 353-357.
23. Figueiredo HF, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Herman JP. Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 292:E1173-E182.
24. Gonzales-Bono E, Rohleder N, Hellhammer DH, Salvador A, Kirschbaum C. Glucose but not protein or load amplifies the cortisol response to psychosocial stress. Horm. behav. 2002; 41:328-333.
25. Lueng K, Munck A. Peripheral actions of glucocorticoids. Ann. Rev. Physiol. 1975; 37:245-272.
26. Henderson IC, Eishel RE, Loeb JN. Suppression of liver DNA synthesis by cortisone. Endocrinol. 1971; 88:1471-1476.
27. Meyer JS. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. Physiol.Rev. 1985; 65:946-1020.
28. Romundstad L, Breivik H, Stubhaug A. Glucocorticoids reduce acute postoperative pain. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005; 125:2507-2508.
29. Pirkle JC JR, Grann DS. Restitution of blood volume after hemorrhagic role of the adrenal cortex. Am.J. of Physiol. 1976; 230:1683-1687.
30. Pfaff DW, Gerlach IL, McEven BS *et al*. Autoradiographic localization of hormone, concentrating cells in the brain. J. Comp. Neurol. 1976; 70: 279-294.
31. Wurtrnan RJ. Control of epinephrine synthesis in the adrenal medulla by adrenall cortex. Endocrinol. 1966; 79: 608-614.
32. Bau D, Veernadakis A. 1982. Effects of corticosteronc on brain cholinergic enzymes in chick embryos. Neurochem. Res., 7: 821-829.
33. Chamas FM, Underwood MD, Arango V *et al*. Immobilization stress elevates tryptophan hydroxylase mRNA and protein in the rat raphe nuclei. Biol Psychiatry 2004; 55:278-83.
34. Smith GP. Adrenal hormones and emotional behaviour. Prog. Physiol Psychol 1973; 5:299-317.
35. Radahmadi M, Shadan F, Karimian SM, Sadr SS, Nasimi A. Effects of stress on exacerbation of diabetes mellitus, serum glucose and cortisol levels and body weight in rats. Pathophysiology 2006; 13:51-55.
36. LeBlanc J, Ducharme MB. Influence of personality traits on plasma levels of cortisol and cholesterol. Physiol Behav. 2005; 84:677-680.
37. Oda MAS, Huttenlocher PR. The effect of corticosteroids on dendritic development in the rat brain. Yale J. Biol. Med. 1974; 3:155-165.
38. LeBlanc J, Ducharme MB, Thompson M. Study on the correlation of the autonomic nervous system responses to a stressor of high discomfort with personality traits. Physiol Behav 2004; 82:647-652.
39. Cortez CM, Costa WS, Babinski MA, Chagas MA. Morphometrical and Stereological Analysis of the Superior Cervical Glanglion of Rattus norvegicus submitted to Chronic treatment with Cortisol. International Journal of Morphology 2003; 21:211-226.
40. Peters ML, Godaert GL, Ballieux RE *et al*. Cardiovascular and endocrine responses to experimental stress: effects of mental effort and controllability. Psychoneuroendoc 1998; 23(1):1-17.
41. Lane DR, Chua PML, Dolan RJ. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation. Neropsychologia 1999; 37:989-997.
42. Pavlova IV, Vanetsian GL. Evoked activity of the cat hypothalamus and amygdala under food motivation and in emotional stress. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova 2004; 90:1472-1484.
43. Nelson TJ, Alkon DI. Specific protein changes during memory acquisition and storage. Biof.Essays 1989; 10: 75-79.
44. Spira ME, Oren R, Dormann A, Ilouz N, Lev S. Calcium, protease activation, and cytoskeleton remodeling underlie growth cone formation and neuronal regeneration. Cell Mol Neurobiol 2001; 21:591.
45. Becker S. A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. Hippocampus 2005; 15:722-738.
46. Cruz FAO, Cortez CM. Computer simulation of a central pattern generator via Kuramoto model. Physica A – Statist Theor Phys 2005; 353: 258-270.
47. Korz V, Frey JU. Stress-related modulation of hippocampal long-term potentiation in rats: Involvement of adrenal steroid receptors. J Neurosci 2003; 23:7281-7287.
48. Tyrka AR, Wier LM, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH, Carpenter LL. Temperament and response to the Trier Social Stress Test. Acta Psychiatr Scand. 2007;115:395-402.
49. Barsky AJ, Ettner SL, Horsky J, Bates DW.

Resource utilization of patients with hypochondriacal health anxiety and somatization. Med Care 2001; 39:705-715.

50. Mitra R, Jadhav S, McEwen BS, Vyas A, Chattarji S. Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:9371-9376.
51. Swaab DF, Bao AM, Lucassun PJ. The stress system in human brain in depression and neurodegenaration. Ageing Res Rev 2005; 4:141-194.
52. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. Crit Care Med 2004; 32:2008-2013.
53. Tanum L, Bratveit-Johansen K, Malt UF. Fenfluramine and idiopathic pain: a serotonergic study in non-psychiatric patients with functional gastrointestinal disorder. Scand. J.Gastroenterol 1998; 33:684-690.
54. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V *et al*.. Circulating brain-derived neurotrophic factor in anorexia and bulimia nervosa. Psychol Med 2005; 35:897-905.
55. Mathevon T, Rougier C, Ducher E *et al*. Acute abdominal dilatation, a serious complication in the case of anorexia nervosa. Presse Med 2004; 33:601-603.
56. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with cushing's syndrome. epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs 2001; 15(5):361-73.
57. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am 2005; 28:469-480.
58. Groer M, Davis M, Casey K *et al*. Neuroendocrine and immune relationships in postpartum fatigue. Am J Matern Child Nurs 2005; 30:133-138.
59. Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, Micale G, Ferrari E. Stress and dementia: the role of the hypothalamicpituitary-adrenal axis. Aging Clin Exp Res. 2006;18:167-170.
60. Abelson JL, Khan S, Lyubkin M, Giardino N. Respiratory irregularity and stress hormones in panic disorder: exploring potential linkages. Depress Anxiety. 2007, Epub Jun 7.
61. Stanton BR, David AS, Cleare AJ *et al*. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with depersonalization disorder. Psychiatry Res 2001; 104:85-9.
62. Walker EF, Bonsall R, Walder DJ. Plasma hormones and catecholamine metabolites in monozygotic twins discordant for psychosis. Neuropsychi Neuropsychol Behav Neurol 2002; 15:10-17.
63. Thompson KN, Phillips LJ, Komesaroff P, Yuen HP, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yung AR, McGorry PD. Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. J Psychiatr Res. 2007; 41:561-569.
64. Traustadottir T, Bosch PR, Matt KS. The HPA axis response to stress in women: effects of aging and fitness. Psychoneuroend 2005; 30:392-402.
65. Otte C, Hart S, Neylan TC *et al*. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. Psychoneuroend 2005; 30:80-91.
66. Lundberg U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. Psychoneuroend 2005; 30:1017-1021.
67. Sagara Y, Dargusch R, Chambers D *et al*. Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress. Free Radic Biol Med 1998; 24:1375-1389.
68. Ksiazek K, Passos JF, Olijslagers S, Saretzki G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. Premature senescence of mesothelial cells is associated with non-telomeric DNA damage. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 362:707-711.
69. Haulica I, Boisteanu D, Neagu B. The role of oxidative stress in normal and pathological adaptive reactions. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2001; 105:11-18.
70. Rodenbeck A, Hajak G. Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. Rev Neurol 2001; 157:S57-S61.
71. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. Sleep 1997; 20:865-870.
72. Rodenbeck A, Huether G, Ruther E, Hajak G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep. Neurosci Lett 2002; 324:159-163.
73. Salin-Pascual RJ, Alcocer-Castillejos NV, Alejo-Galarza G. Nicotine dependence and psychiatric disorders. Rev Invest Clin 2003; 55:677-693.
74. Kalivas PW, Yolkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission Neuron 2005; 45:647-50.
75. Myin-Germeys I, Van OSJ, Scwartz JE, Stone HA, Delespaul PA. Emotional reactivity to daily life stress

in psychosis. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58:1137-1144.
76. Komesaroff PA, Esler M, Clarke IJ, Fullerton MJ, Funder JW. Effects of estrongen and estrous cycle on glucocorticoid and catecholamine responses to stress. Am. J. Physiol 1998; 275: E671-E678.
77. Moreira SNT, de Lima JG, de Souza MBC, de Azevedo GD. Stress and female reproductive function. Rev. Bras. Saude Matern Inf 2005; 5:119-125.
78. Woods NF, Lentz MJ, Mitchell ES *et al*. Perceived stress, physiologic stress arousal, and premenstrual symptoms. Res Nurs Health 1998; 21:51-23.
79. Huber TJ, Rollnik J, Wilhelms J *et al*. Estradiol levels in psychotic disorders. Psychoneuroend 2001; 26:27-35.
80. Bergemann N, Mundt C, Parzer P *et al*. Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics in schizophrenia. Schizophr Res 2005; 74:125-134

Figura 1: Estruturas e mecanismos mais importantes que são ativados pelo hipotálamo durante o estado de estresse.



Endereço para correspondência:
Célia Martins Cortez
Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Depto de Ciências Fisiológicas
Av. Prof. Manoel de Abreu, 444 – 5º andar.
Rio de Janeiro - RJ.
CEP: 20550-170
E-mail: ccortez@uerj.br