

STRESS

C.F.MANSO.

Centro de Metabolismo e Endocrinologia. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

RESUMO

Discute-se o síndrome geral de adaptação à luz das recentes descobertas ao nível dos péptidos hipotalâmicos e sua possível influência quer na sobrevivência, quer na indução de situações patológicas. Analiza-se o problema do stress no alcoolismo. Termina-se com uma curta homenagem à memória de Hans Selye.

SUMMARY

Stress

The general adaptation syndrome is discussed on the light of recent discoveries on hypothalamic peptides and of their possible influence in survival and in induction of diseases. The problem of stress in alcoholism is reviewed. The Author ends with a short souvenir of Hans Selye.

INTRODUÇÃO

Num trabalho anterior discutimos o problema da interrelação stress/doença psicossomática, tal como se apresentava há 10 anos atrás¹. Dada a intensiva investigação sobre este assunto durante o último decénio, muitos conceitos foram revistos, em especial no que diz respeito à interferência do sistema nervoso central nos mecanismos intermediários do stress. Este facto levou-nos a tentar uma nova actualização do tema.

O CONCEITO INICIAL DE SELYE

Em 1936 Hans Selye apresentou o conceito de resposta generalizada à agressão, tendo como objectivo a sobrevivência do ser agredido. O animal ameaçado recebe estímulos tendentes a estimular a atenção e a mobilizar a energia para o combate ou para a fuga. Caso um destes eventos tenha lugar, o animal ferido ou molestado é sujeito a uma série de reacções integradas, controladas pelo sistema neuroendócrino, que constituem o chamado Síndrome Geral de Adaptação².

Uma agressão ou stressor de qualquer natureza, física, psicológica, ou outra, induz no organismo um stress, reacção de alarme, que mobiliza as energias para a sobrevivência. São as catecolaminas as primeiras hormonas a ser mobilizadas. A noradrenalina (NA) une-se aos receptores alfa, aumentando a pressão arterial. Por sua vez a adrenalina (AD) estimula os receptores beta, activando a glicogenólise e a lipólise, pondo em circulação glucose e ácidos gordos necessários para a formação de energia.

Estas hormonas de resposta rápida, teriam uma outra função: estimular as células hipotalâmicas produtoras de corticoliberina (corticotropin releasing factor, CRF ou CRH). A CRH iria por sua vez activar a libertação e formação de corticotrofina (ACTH), hormona estimuladora do cortex suprarrenal, de que resulta a libertação de aldosterona, que causaria retenção de sódio, aumentando a pressão arterial e expandindo o líquido extracelular, e de cortisol que pela gluconeogénese iria reforçar a produção de energia³.

Deste modo a resposta SN simpático/ medula SR e a resposta H-P-SR (hipotálamo-pituitária-suprarrenal) são da mesma natureza e completam-se. É de notar porém que a resposta H-P-SR, mais lenta, é muito mais intensa.

A mobilização rápida de energia e o estímulo hipertenso, acompanhado da retenção de líquidos, permitiriam a sobrevivência, atingindo-se a fase de adaptação. Porém um estímulo excessivo ou repetido levaria à fase de esgotamento e à morte. Na alternativa o indivíduo conseguiria sobreviver, mantendo um sofrimento crónico (distress) causador de doença física ou psicossomática (*fig 1*).

Este conceito foi alargado quando se descobriu que a ACTH resultava da clivagem de uma molécula gigante, a proöpiomelanocorticotrofina (POMC), por proteases que libertavam diversos outros péptidos activos, a beta-lipotropina, a beta-endorfina e 3 melanotropinas (alfa, beta e gama-MSH). A lipotropina estimula a lipólise, mobilizando energia armazenada, a endorfina tem propriedades analgésicas, favorecendo a resistência à dor do animal em stress, quer combata quer fuja. Quanto à

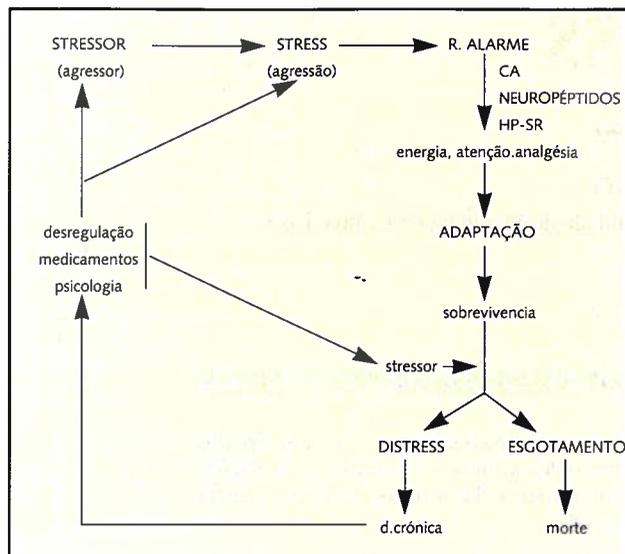


Fig. 1 — o ciclo vicioso do STRESS

melanotropinas, além do efeito de mimetismo em certos animais, no homem estimulam a atenção e motivação, colocando-o num estado de alerta⁴.

A resposta inespecífica seria mediada por nervos sensitivos que trariam as sensações ao cérebro. Este activaria o sistema nervoso simpático e a medula, que por sua vez, activariam a síntese e libertação de CRH, a clivagem da POMC e a libertação de um grande número de neuropeptidos, que actuariam tanto no SNC como na periferia⁵.

OS NEUROPEPTIDOS DO STRESS

1 - Corticoliberina (CRH): os neurónios parvocelulares do hipotálamo juntamente com neurónios do núcleo paragigantocelular da medula e células secretoras da placenta produzem este péptido de 41 aminoácidos.

A CRH aumenta a síntese e libertação de ACTH pelo lobo anterior da hipófise, que por sua vez estimula a produção e secreção de glucocorticoides suprarenais. Estes inibem a libertação de CRH do hipotálamo por um mecanismo de retrocontrolo negativo.

Estimulam a sua libertação as catecolaminas, acetilcolina, histamina e serotonina, ao passo que o GABA e as benzodiazepinas são inibidores, juntamente com glucocorticoides e péptidos opioides.

2 - Angiotensina A-II: este octapéptido tem efeitos reguladores na contracção vascular, secreção de mineralocorticoides, actividade do sistema nervoso simpático, equilíbrio hidrossalino. Tem dois tipos de receptores, os At-I, que medeiam efeitos fisiológicos no cérebro e alvos periféricos, e os At-II, responsáveis pela patogénia das doenças cardiovasculares no stress crónico.

3 - Arginina-vasopressina (AVP) e oxitocina: produzidas no núcleo supraóptico e paraventricular do hipotálamo, são lançadas no lobo posterior da hipófise.

A AVP e a oxitocina estão presentes no hipotálamo, sistema límbico e tronco cerebral, onde possivelmente

desempenham funções na neurotransmissão. Tem um papel no comportamento e memória. Esta é reforçada pela AVP e retardada pela oxitocina. Foram identificadas no ovário, suprarenal, timo e pâncreas.

A CRH e a AVP produzidas nos neurónios parvocelulares inervam os neurónios opioides do núcleo arqueado (POMC) e reciprocamente são por eles inervados. Deste modo o stress estimula a secreção de POMC, que por sua vez modera a actividade deste, além de produzir analgesia.

A AVP tem uma acção sinérgica com a CRH, mas é desprovida de actividade secretora de ACTH.

Tem um papel importante no stress osmótico, aumentando em circulação após hemorragias ou perda de água. Também na hipoglicémia, náuseas e stress cirúrgico. Após elevação da temperatura ambiente, há elevação tanto da AVP como da oxitocina⁶.

4 - Taquicinas hipotalâmicas: são neurotransmissores dos circuitos de resposta ao stress, caracterizados pela sequência -fen-X- gli-leu-met--NH₂, em que X representa um aminoácido aromático (fen ou tir) ou ramificado (val ou ileu). A substância P foi a primeira conhecida. Seguiu-se a descoberta da NKA (neurocinina A), da NKB, do NPK (neuropeptido K) e do NP-gama.

A substância P, além da mediação da sensação de dor, estimula a libertação de oxitocina. Existe uma preprotaquicina produzida por um gene A, a partir do qual se formam SP, NKA, NPK e NP-gama. Um gene B é o precursor da NKB. Existem 3 receptores, todos ligados a proteínas G. Os segundos mensageiros são diacilglicerol e inositol-trifosfato.

Parecem estar ligadas às respostas iniciais do stress no sistema nervoso central⁷.

5 - Péptido indutor de sono delta: um polipéptido ainda mal conhecido, que parece estimular o mecanismo de resistência ao stress emocional⁸.

6 - Neuropeptido Y: um neuropeptido vasoconstritor, abundante nos nervos noradrenérgicos dos vasos, coração e cérebro. É um marcador de stress de elevada intensidade, grave e prolongado. Induzido por testosterona e reduzido por estrogéneos. Estimula a proliferação do músculo liso vascular e a hipertrofia vascular. Tem 4 tipos de receptores

É muito abundante tanto no sistema nervoso central como no periférico.

Inibe a libertação de SP e de acetilcolina, reduz o influxo de cálcio, reduz a excitação gabaérgica. A sua abundância no neocórtex e cérebro anterior faz pensar que se trata de um dos primeiros mediadores cerebrais do stress, possivelmente relacionado com ansiedade (9,10)

7 - Hormonas sexuais e péptidos da resposta imune: em doenças com activação da resposta imune está afectada a função reprodutora. É provável que as citocinas inibam o eixo HPG (hipotálamo-pituitária-gónadas).

A injeção de citocinas nos ventrículos cerebrais causa uma profunda diminuição de LH no plasma, possivelmente secundária ao aumento de opioides e de prostaglandinas que afectam a produção de LHRH. Por outro lado algumas interleucinas são inibidoras de enzimas da síntese de testosterona, estrogéneos e progesterona. Em ratos artríticos a função testicular diminui¹¹.

8 - Neuroesteroides endógenos: a pregnenolona é sintetizada nas células gliais por enzimas diferentes dos da suprarrenal. A partir deste composto formam-se no sistema nervoso esteroides característicos que contribuem para a resposta ao stress. São bem conhecidos dois: 3-alfa-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona (THP) e 3-alfa-21-dihidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona (THDOC).

São antagonistas do GABA e reguladores eixo HP-SR. Afectam a neurotransmissão glutamérgica, aumentando a resposta ao NMDA (N-metil aspartato)¹².

PARTILHA ENTRE OS COMPARTIMENTOS CEREBRAL E VASCULAR

A resposta do animal ou do ser humano a um estímulo importante depende do comportamento, da actividade endócrina e do sistema nervoso autónomo. Os neuropeptídeos regulam o comportamento associado com o sistema límbico (comer, beber, actividade sexual, comportamento materno) em associação com os esteroides. Produzidos no SNC, eles são sujeitos a um processo de partilha entre os compartimentos cerebral e vascular¹³ dividindo-se em 4 tipos:

1 - tipo LHRH: produzidos no hipotálamo anterior e eminência média, são enviados para dois sítios diferentes, o sistema límbico e a camada externa da eminência média. Desta última seguem através dum sistema porta para a hipófise anterior e circulação sistémica. A CRH, TRH e GRF (Growth Hormone Releasing Factor) pertencem a este grupo.

2 - oxitocina e vasopressina: produzidas no hipotálamo anterior, nos núcleos supraóptico e paraventricular, uma parte é enviada para as áreas intracerebrais e outra pela eminência média, para a hipófise posterior, donde segue para a periferia.

3 - tipo beta endorfina: é produzida no sistema nervoso central e na periferia por células separadas. Os neurónios produtores de endorfina estão no núcleo arqueado do hipotálamo e projectam-se para o limbo, diencéfalo e tronco cerebral. Outros neurónios enviam o seu produto para a hipófise anterior e periferia. Neste grupo incluem-se ACTH, MSH e lipotropina.

4 - tipo prolactina: produzida na hipófise anterior, pode entrar no SNC e actuar como neuropeptídeo. A infusão de prolactina nos ventrículos cerebrais impede a sua síntese na adenohipófise, possivelmente por acção sobre os neurónios dopaminérgicos do hipotálamo. A este mesmo tipo pertencem a luteotropina e a hormona do crescimento.

OS GLUCOCORTICOIDES NA ADAPTAÇÃO BIOLÓGICA

Os glucocorticoides tem importância no desenvolvimento, no metabolismo, na expressão genética, nos processos imunitários básicos, em muitas funções do SNC, incluindo aprendizagem e memória. Existem factores psicológicos na regulação do sistema H-P-SR, em especial a novidade, a incerteza e o conflito.

É de notar que este sistema é bidireccional, podendo ser activado ou inibido por estímulos psicológicos. Neste

último caso há diminuição da concentração de corticosteroides circulantes.

O apoio social tem importancia na imunocompetência. A solidão actua como imunossupressora.

Traumas físicos ou psíquicos tem importancia na função das gónadas. Um stress cirúrgico médio causa depressão da síntese de testosterona duante 3 a 4 dias¹⁴.

STRESS E ALCOOLISMO

Num trabalho anterior¹⁵ afirmámos que o álcool reduzia o stress e que só a presença de complicações, como a inflamação, o activava. Contudo trabalhos recentes são contrários a este ponto de vista. Eskay et al¹⁶ referem que uma dose única de etanol oral, que cause uma elevação da alcoolémia até 100 mg/dl origina imediatamente uma resposta de stress, com activação do eixo HP-SR. aumenta a CRH circulante, assim como hormonas glucocorticoides e catecolaminas.

Rivier¹⁷ afirma que o etanol altera a actividade do eixo HP-SR por diversos mecanismos:

1 - no rato adulto a administração aguda de etanol produz aumento plasmático de ACTH e de corticosteroides no rato, por estimular a libertação de CRH e de vasopressina das terminações nervosas da eminência média. Há nestas condições aumento de transcrição do gene CRH no hipotálamo.

2 - A exposição crónica a etanol causa inicialmente estímulo do eixo HP-SR, mas a habituação origina uma menor resposta à vasopressina, por parte da hipófise.

3 - a exposição durante o desenvolvimento embrionário produz um recém nascido hiporesponsivo devido a alteração de síntese e libertação de CRH, que está sob a influencia de óxido nítrico (NO). O NO tem um papel neurotrófico no desenvolvimento normal do cérebro. A exposição pré-natal crónica a etanol causa teratogénese do SNC, em especial do hipocampo e depressão da síntese do NO¹⁸.

4 - a CRH, a vasopressina, a ACTH e os corticosteroides regulam o sistema imune, o comportamento, as vias metabólicas e a reprodução. O álcool influencia estas funções através da secreção patológica destas hormonas.

DISCUSSÃO

A vida, ao longo da escala animal, é mantida por um delicado equilíbrio homeostático, regulado de forma a evitar desvios dos parâmetros vitais para além de um valor crítico. Quando estímulos agressores ou vulnerantes (stressors) ameaçam romper a homeostase, talvez a própria sobrevivência do ser vivo, este entra em stress, uma situação caracterizada pelo alarme generalizado, proveniente da activação dos órgãos dos sentidos, que transmitem a informação de perigo eminente aos diversos compartimentos do sistema nervoso central. Estes reagem de acordo com as suas potencialidades. O hipotálamo é provavelmente o primeiro a reagir, a estímulos primários de serotonina e de acetilcolina, que vão activar os neurónios noradrenérgicos do locus cerúleo e os neurónios contendo CRH e vasopressina. A CRH activa

a libertação da POMC e a sua clivagem em péptidos analgésicos e outros mobilizadores de energia, em especial cortisol. A POMC e os seus derivados inibem libertação de CRH e de AVP, terminando aqui a fase de reacção de alarme e atingindo-se a fase de adaptação. Contudo a resposta é mais complexa ao nível do sistema límbico e de outros núcleos da base do cérebro. Talvez que o polipéptido Y, muito abundante nestas estruturas, seja responsável pela activação de neurónios produtores de um numeroso e diversificado conjunto de outros polipéptidos que vem completar a acção inicial das hormonas produtoras de energia e contribuindo assim para a complexa constelação de sinais e sintomas que tem sido descrita nestas situações. Finalmente os núcleos superiores do cérebro são activados, julgam a situação e tomam as decisões finais, sobre a forma de reagir mais conveniente para a sobrevivência do indivíduo. Temos a fase de adaptação, acompanhada do regresso progressivo à normalização das diversas funções. Porém a repetição de reacções agressivas intensas poderá ser incompatível com a sobrevida, se atingir a fase de esgotamento, em que o indivíduo já não tem capacidade para manter a homeostase por não poder mobilizar energia.

Uma outra alternativa será a continuação crónica de agressões moderadas, insuficientes para conduzir ao esgotamento, mas suficientes para manter indefinidamente uma pressão nociva sobre o organismo, que acaba por entrar em distress (sofrimento) que é gerador quer de alterações físicas quer de alterações psíquicas, que por sua vez podem actuar como novos stressores de adição.

O sistema de stress tem numerosas funções, regulação da atenção, da actividade cardiovascular, respiratória, metabólica, das funções do SNC, com supressão do apetite e da actividade sexual, actividades cognitivas e emotivas, suprime a digestão, estimula o colon, inibe reacções imunes e inflamatórias.

Um excesso de resposta ao stress origina ansiedade, aumento da pressão arterial, imunossupressão, que vão causar hipertensão, aterosclerose, obesidade. Uma resposta diminuída vai causar baixa da atenção e motivação, um desempenho inferior ao normal. Haverá relações alteradas entre as acções dos diversos péptidos e aminas, tendo como resultado uma patologia mista.

A activação crónica do stress origina efeitos cumulativos em que sobressaem a exposição contínua aos glucocorticoides e às interleucinas, o aparecimento de um facies cushingoide, acumulação de gordura visceral com hiperinsulinismo, resistência à insulina, hipertensão, hiperlipidémia, osteoporose e imunossupressão.

Como vimos, os factores psicológicos são importantes tanto na indução como na manutenção do stress. Há stress no prazer e na disforia. Na depressão melancólica há ansiedade, anorexia, diminuição da libido, taquicárdia

e hipertensão, resultantes do aproveitamento patológico do excesso de energia produzida. A ansiedade e a incerteza, geradora daquela, são eventualmente as situações que com mais frequência se acompanham de formas mais graves e recorrentes de stress.

Para terminar gostaríamos de dedicar algumas palavras à memória de Hans Selye, porventura o médico que mais contribuiu para o progresso da Medicina no século XX. Se alguém houve neste século cuja importância se projecte no futuro, tanto na cardiologia, como na neuropsiquiatria, na imunologia, nas doenças metabólicas, nas doenças psicossomáticas e em muitos outros campos esse homem foi Selye, um homem de visão colossal, que só não é esquecido porque basta uma palavra para o recordar: STRESS!.

BIBLIOGRAFIA

1. MANSO CF: Stress e doenças psicossomáticas. *Rev Port Cardiol.* 1987; 6: 571-76
2. SELYE H: The syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936; 138: 32-4
3. STRATAKIS C, CHROUSOS G: Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *An. N.Y. Acad. Sc.* 1995; 771: 1-18
4. NUMA, S, NAKANISHI S: Corticotropin-lipotropin precursor - a multihormone precursor and its gene. *Trends Biochem Sc.* 1981; 6: 276-79
5. KOPIN I: Definitions of stress and sympathetic neuronal responses. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 19-30
6. CALOGERO A: Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin releasing hormone neuron. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 31-40
7. CULMAN J, ITOI K, UNGER T: Hypothalamic tachikins: mediators of stress responses. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 204-218
8. SUDAKOV K, COGHLAN J, SALIEVA R: Delta sleep inducing peptide sequels in the mechanism of resistance to emotional stress. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 240-51
9. GROJEC Z: Neuropeptide Y, a novel sympathetic stress hormone and more. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 219-33
10. COLMERS W, BLEAKMAN D: Effects of neuropeptide Y on the electrical properties of the neurons. *Trends in Neurosciences.* 1994; 17: 373-79
11. RIVIER C: Luteinizing hormone releasing hormone, gonadotropins and gonadal steroids in stress. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 187-91
12. MORROW A, DEVAUD L, PURDY R, PAUL S: Neuroactive Steroid Modulators of the stress response. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 257-72
13. HERBERT J: Partition of neuroendocrine steroids and peptides between vascular and cerebral compartments. *Psychoneuroendocrinology.* Ed F. Robert Brush, Seymour Levine. Ac, Press 1989; 1-40
14. LEVINE S, COE C, WIENER S: Psychoneuroendocrinology os Stress. *Psychoneuroendocrinology.* Ed F Robert Brush, Seymour Levine, Ac Press 1989; 341-77
15. MANSO C: Álcool e radicais livres. Algumas consequências: síntese proteica, disendocrinias, imunidade, importância do stress. *Acta Med Port* (no prelo)
16. ESKAY R, CHAUTARD T, TORDA T, DAOUD R, HAMELINK C: Alcohol, corticosteroids, energy utilization, and hippocampal endangerment. *Ann NY Acad Sc.* 1995; 771: 105-114
17. RIVIER C: Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli. *Alcohol Clin Exper Research.* 1996; 20: 240-54
18. KIMURA K, PARR A, BRIEN J: Effect of chronic maternal ethanol administration on nitric oxide synthase activity in the hippocampus of the mature fetal guinea pig. *Alcoholism Clin Exper Research.* 1996; 20: 948-53