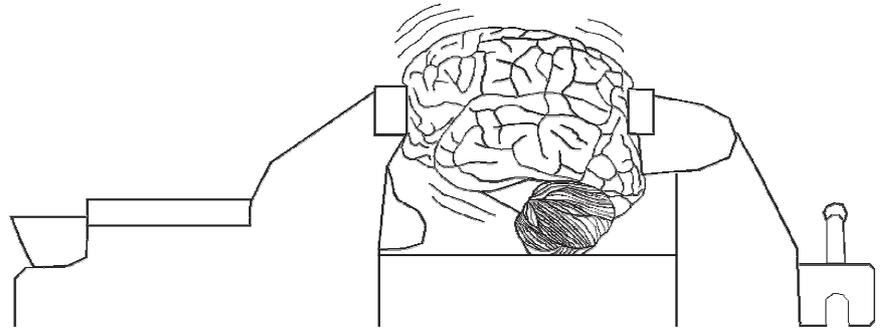


Stress



O stress afecta até as vidas mais tranquilas e pacíficas. Todos o experimentamos – nos exames, em competição no desporto, ou quando nos deparamos com inimigos. Porque é que ele ocorre e o que é que causa as suas sensações desagradáveis? Tem alguma utilidade? O que acontece quando funciona mal? Os neurocientistas estão agora a começar a compreender como é que o cérebro gera uma resposta química coordenada em resposta a stress.

O que é o stress e porque existe?

O stress é algo difícil de definir. Não consiste simplesmente em estar sob pressão – muitas vezes o stress não envolve pressão – mas há uma coincidência entre a antecipação feita pelo cérebro e pelo corpo e mudanças que experimentamos ou sentimos. Muitos desafios que enfrentamos são de natureza **psicológica** – reflectindo dificuldade no relacionamento com os outros, competição para conseguir um lugar na equipa da escola, ou, por um emprego. Outros stresses são **físicos** tais como uma doença súbita, ou uma perna partida em consequência de um acidente de automóvel. A maioria das situações de stress induz efeitos mistos: a dor ou outras condições físicas associadas a doença são acompanhadas de urgência e preocupação.

O stress é um processo fundamental. Afecta todos os organismos, desde as bactérias e protozoários mais simples, até aos eucariotas mais complexos como os mamíferos. Ao longo do processo evolutivo, as células, desde organismos unicelulares às células do nosso corpo, aprenderam a usar moléculas que sinalizam uma série de sinais de emergência, de modo a proteger funções celulares de agressões externas e repentinas. Por exemplo, moléculas especiais como as **proteínas de choque térmico** conduzem proteínas alteradas para locais onde podem ser reparadas ou degradadas de modo inócuo, protegendo assim as células de disfunção ou toxicidade. Em organismos complexos, como nós próprios, os sistemas de stress evoluíram como processos altamente sofisticados e nos habilitam a lidar com desafios extraordinários que nos podem atingir. Estes sistemas usam os mecanismos de protecção celular como elementos estruturantes de uma grande rede de protecção ao stress.

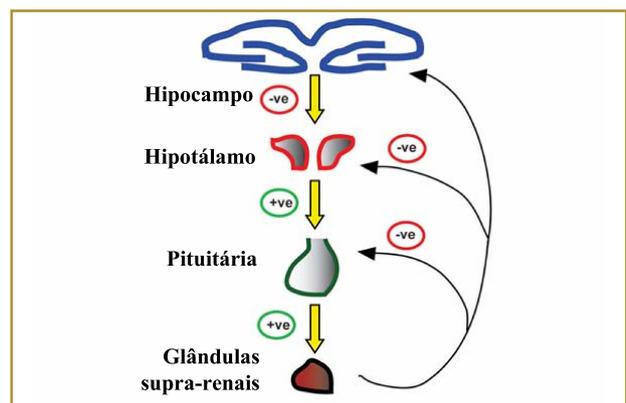
O stress e o cérebro

A resposta ao stress é coordenada pelo cérebro. A nossa avaliação cognitiva da situação detectada pelo cérebro interage com sinais corporais transmitidos na corrente sanguínea (tais como sinais hormonais, nutrientes, moléculas inflamatórias) e com informação proveniente de nervos periféricos que monitorizam sensações e órgãos vitais. O cérebro integra estes sinais de modo a produzir uma série de respostas específicas e graduais. A nossa compreensão destes mecanismos deve-se sobretudo à **neuroendocrinologia**. As hormonas que circulam no sangue são monitorizadas pelo cérebro de modo a produzir respostas que permitem ao corpo lidar bem com a acção de stress.

Foge ou luta?

A resposta mais fácil de identificar é a activação imediata daquilo a que – simpaticamente – chamamos o **sistema nervoso simpático**. Na sequência de um desafio stressante e tendo sido produzida a decisão da resposta adequada a desenvolver, o cérebro rapidamente activa nervos com origem em centros de controlo do tronco cerebral. Estes acontecimentos levam à libertação de noradrenalina, em várias estruturas, e de adrenalina nas glândulas supra-renais (localizadas por cima dos rins). Esta libertação constitui o alicerce da reacção “foge ou luta” – a reacção clássica e imediata que é desenvolvida em resposta ao perigo. Todos reconhecemos as sensações de **formigueiro, suor, estado de alerta, aceleração do ritmo cardíaco, aumento da pressão arterial e sentimento geral de medo** que sentimos na presença de um desafio stressante. Estas alterações ocorrem devido à presença de receptores nos vasos sanguíneos. Estes fazem contrair os vasos sanguíneos e assim aumenta a pressão sanguínea, e no coração fazem com que ele acelere e produza palpitações. Também existem receptores na pele que fazem com que os pelos se levantem (pele de galinha), e também existem no intestino provocando aquelas sensações abdominais desconcertantes que sentimos em stress. Estas mudanças do nosso corpo constituem adaptações para a luta ou para a fuga – concentrando o sangue nos órgãos vitais, músculos e cérebro.

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA)



O eixo HPA. O hipotálamo ao centro controla a libertação de hormonas da pituitária que actuam nas glândulas supra-renais. A libertação de hormonas está sujeita a retrocontrolo (feedback) negativo a vários níveis.

A segunda principal resposta neuroendócrina ao stress consiste na activação de um circuito que liga o corpo ao cérebro – o **eixo HPA**. Este liga o hipotálamo, glândula pituitária e córtex supra-renal, através da auto-estrada da circulação sanguínea que transporta hormonas especializadas.

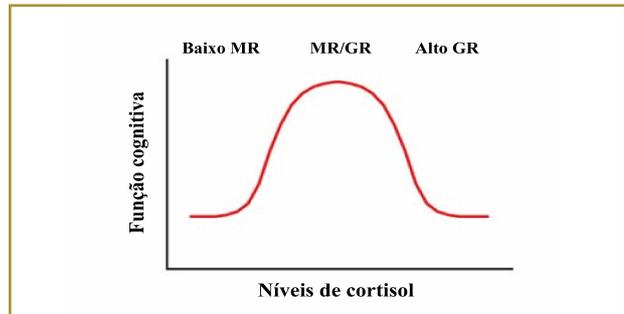
O hipotálamo é a área cerebral central na regulação de muitas das nossas hormonas. Tem fortes ligações com áreas do cérebro que processam informação emocional, incluindo a amígdala, e também com regiões do tronco cerebral que controlam a resposta nervosa simpática. Integra os sinais provenientes destas estruturas de modo a produzir uma resposta hormonal coordenada que estimula o próximo elemento do circuito – a glândula pituitária. Esta por sua vez liberta a hormona adrenocorticotrófica (**ACTH**) no sangue. A ACTH estimula então a parte das glândulas supra-renais responsáveis pela secreção de cortisol.

O **cortisol** é uma hormona esteróide que desempenha um papel central para compreender a próxima fase da resposta ao stress. Induz aumento da concentração de açúcar e de outros combustíveis metabólicos, como os ácidos gordos, no sangue. Isto muitas vezes ocorre à custa de proteínas que são degradadas e utilizadas como fonte de energia de emergência – “barras de chocolate” instantâneas para os músculos e para o cérebro. O cortisol também ajuda a adrenalina a elevar a pressão sanguínea, e a curto prazo induz bem-estar. Em face de um desafio para cantar um solo no concerto da escola, a última coisa a fazer é ter que lidar com preocupações. Só deseja que tudo corra bem, e que passe depressa sem pensar demasiado na situação. O cortisol também atrasa o crescimento, digestão, inflamação e até a cura de feridas – claramente coisas de que se pode tratar posteriormente. Também inibe a resposta sexual. O último passo no circuito consiste no “**feedback**” de cortisol para o **cérebro**. O hipocampo, que é uma estrutura chave na aprendizagem e memória, contém a maior densidade de receptores de cortisol. Mas, além disso, o cortisol também actua na amígdala, que leva a reacções de medo e de ansiedade. O efeito padrão consiste em activar a amígdala – de modo a permitir a aprendizagem de informação associada ao medo; e “desligar” o hipocampo – de modo a assegurar que os recursos não são desperdiçados em outros aspectos da aprendizagem mais complexos e desnecessários. O cortisol é “sumo concentrado” (concentrado na eficiência).

O STRESS É INEVITÁVEL, ALGO QUE TODOS EXPERIMENTAMOS. PODE SER PSICOLÓGICO, FÍSICO OU (NORMALMENTE) AMBOS

A história de dois receptores do cortisol e o definhamento do hipocampo

O hipocampo possui níveis muito elevados para os dois tipos de receptores de cortisol – vamos chamar-lhes “**baixo MR**” e “**alto GR**”. Os receptores “baixo MR” são activados por concentrações de cortisol normalmente presentes na circulação sanguínea do eixo HPA. Assim, permite-se que o nosso metabolismo geral e processos cerebrais decorram de modo eficiente. No entanto, à medida que os níveis de cortisol aumentam, particularmente de manhã, os receptores “alto GR” ficam progressivamente mais ocupados. Quando ficamos stressados, os níveis de cortisol sobem bastante, os receptores são constantemente activados e o hipocampo é inibido por um programa sujeito a controlo genético. Se juntarmos todos estes elementos obtemos uma **curva em forma de sino**. Esta curva representa bastante bem a relação cerebral stress-função – um pouco é bom, um pouco mais é melhor, ainda mais já é demais!



A curva em forma de sino e o stress. Um pouco de stress pode melhorar as coisas, mas quando é demais só piora.

Depressão e stress - sistema em sobreactividade

Algumas doenças cerebrais crónicas são acompanhadas por um excesso de cortisol no sangue. Particularmente, na depressão severa existe uma sobreprodução de cortisol, e provavelmente o definhamento do hipocampo. Estas descobertas levaram os psiquiatras a pensar que a **depressão severa** é semelhante a um processo de stress continuado e prolongado. Não é completamente claro que o aumento do cortisol seja a primeira causa desta doença, sendo possível a contribuição de um estado de agressão psicológica muito forte, com o seu stress associado. Os pacientes podem ser bastante ajudados através de estratégias de bloqueio da produção e acção do cortisol, em particular nos casos em que o tratamento com antidepressivos clássicos não é eficiente. Os antidepressivos podem ajudar a normalizar a hiperactividade do eixo HPA, e isto poderá ocorrer, pelo menos em parte, através da regulação dos níveis de receptores MG e GR no cérebro, em particular no hipocampo. Os neurocientistas que trabalham nesta área têm a esperança de desenvolver tratamentos mais eficientes contra o stress, utilizando estratégias para controlar os mecanismos de controlo por feedback e assim reduzir a resposta hormonal excessiva devida a stress.

Stress e envelhecimento

O envelhecimento do cérebro é acompanhado por um decréscimo progressivo das suas funções, sendo este decréscimo muito variável de pessoa para pessoa. Algumas pessoas mantêm bons desempenhos cognitivos com o envelhecimento (envelhecimento com sucesso), enquanto que outras não o fazem tão bem (envelhecimento deficiente). Conseguiremos ter alguma compreensão molecular desta diferença? Verifica-se que os níveis de cortisol são maiores durante o envelhecimento deficiente do que durante o envelhecimento com sucesso. Este aumento de cortisol ocorre antes da perda de capacidades mentais e da diminuição de tamanho do hipocampo observada em imagiologia cerebral. Algumas experiências em ratos e em murganhos demonstraram que a manutenção de baixos níveis de hormonas de stress desde o nascimento, ou a partir do estado de jovem adulto, previne o aparecimento de defeitos de memória que se observam em grupos não tratados. Assim, parece que indivíduos com excesso de resposta hormonal ao stress – que não são necessariamente aqueles que apresentam mais stress, mas aqueles que respondem mais fortemente a situações stressantes – são os mesmos que apresentam mais perdas de memória e outras disfunções cognitivas, com o avanço da idade. Se isto se aplicar a seres humanos, poderemos vir a conseguir reduzir o peso destes efeitos, eventualmente utilizando fármacos antidepressivos que mantenham o sistema HPA sob controlo. O stress é uma condição comum na vida moderna - e parece continuar a crescer. Mas para descrever estas novas vertentes da questão temos que trazer à cena o sistema imunitário.