

CÉREBRO

Cérebro: o órgão central do estresse e da adaptação ao longo da vida

Bruce S. McEwen, PhD

The Rockefeller University, EUA

Julho 2010

Introdução

Os importantes temas discutidos por Gunnar, Herrera, Hostinar e Heim estão baseados em conhecimentos básicos das interações entre cérebro e corpo ao longo da vida – ou seja, as consequências do estresse vivido nos primeiros anos de vida têm efeito duradouro sobre os processos mentais e físicos posteriores, aumentando o risco de distúrbios de humor e ansiedade, assim como cardiopatias e outras doenças sistêmicas. Graças aos recentes avanços da neurociência e da medicina modernas, há uma compreensão cada vez maior das interações entre cérebro e corpo que dão suporte à adaptação ao estresse e à fisiopatologia acumulada, que está associada a estresse excessivo e prolongado. Em meio aos importantes conceitos surgidos está a noção de que o cérebro é o órgão central do estresse, uma vez que regula os principais sistemas envolvidos na adaptação e na fisiopatologia, e é ele próprio influenciado por esses sistemas de forma estrutural e funcional. De acordo com os trabalhos de Gunnar *et al.*¹ e Heim,² esses efeitos manifestam-se nos primeiros anos de vida. Outro conceito importante é o de “alostase” e “sobrecarga alostática”, que reflete os efeitos protetores e danosos dos mediadores de estresse e adaptação, bem como alterações cumulativas decorrentes de estresse prolongado, estilo de vida

e comportamentos associados ao estresse crônico. A esse conceito está relacionado o conceito de incorporação biológica, ou seja, as influências dos primeiros anos “instalam-se” no indivíduo e aumentam o impacto dos aspectos cumulativos do estresse prolongado e do estilo de vida.³

Do que se trata

As pesquisas apresentaram avanços em relação à compreensão do papel do cérebro como órgão central do estresse. De fato, o cérebro é o órgão-chave das respostas adaptativas e não adaptativas ao estresse, uma vez que determina o que constitui uma ameaça, sendo, portanto, potencialmente estressante, assim como é a origem das respostas comportamentais e de muitas respostas fisiológicas a estressores, que tanto podem ser adaptativas como danosas.^{4,5} O estresse envolve comunicação bilateral entre o cérebro e os sistemas cardiovascular, imunológico e metabólico, por meio do sistema nervoso autônomo e de mecanismos endócrinos. Os efeitos do estresse envolvem medidas de parâmetros múltiplos relativos aos mediadores de estresse e de adaptação, e modificações cumulativas que ocorrem no corpo e no cérebro.

Problemas

Os mediadores de estresse e de adaptação operam de forma não linear (Figura 1), o que significa que muitos desses mediadores regulam-se mutuamente de forma positiva e negativa, e também operam em um formato de “U” que atualmente é designado pelo termo hormesis.⁷ Além das respostas ao estresse agudo do tipo “lutar ou voar”, há eventos na vida cotidiana, inclusive o estilo de vida individual, que produzem um tipo de estresse crônico que, ao longo do tempo, leva ao desgaste do corpo (“sobrecarga alostática”). No entanto, hormônios e outros mediadores associados ao estresse e à adaptação protegem o corpo no curto prazo e favorecem a adaptação (“alostase”)^{4,5,8} Esses sistemas são regulados pelo cérebro por meio do hipotálamo e de respostas transmitidas pelos sistemas autônomo e neuroendócrino. Estímulos recebidos pelo hipotálamo envolvem áreas cerebrais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal que, assim como o hipotálamo, respondem a sinais hormonais.

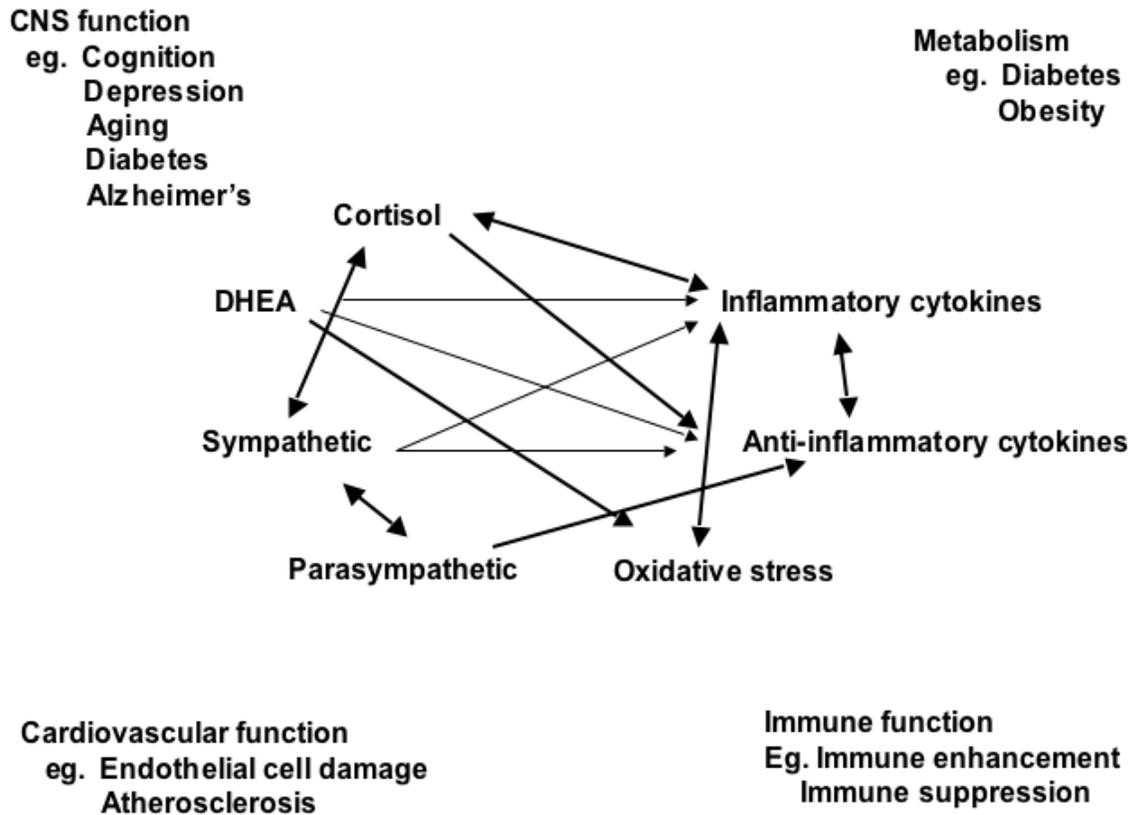


Figura 1. Rede não linear de mediadores de alostase envolvidos na resposta ao estresse. As setas indicam que cada sistema regula os demais de forma recíproca, criando uma rede não linear. Além disso, há múltiplos trajetos de regulação – por exemplo, a produção de citocinas inflamatórias é negativamente regulada por meio de citocinas antiinflamatórias, e por meio de vias parassimpáticas e de glucocorticoides, ao passo que a atividade simpática aumenta a produção de citocinas inflamatórias. Por outro lado, a atividade parassimpática modula e limita a atividade simpática. Além disso, mediadores – como cortisol e citocinas inflamatórias – produzem efeitos bifásicos que são designados atualmente pelo termo hormesis (ver texto). Transcrito com permissão de McEwens.⁶

Legenda da Figura 1:

(Lado esquerdo)

Função CNS

Por exemplo:

Cognição

Depressão

Envelhecimento

Diabetes

Alzheimer

Cortisol

DHEA

Simpático

Parassimpático

Função cardiovascular

Por exemplo:

Lesão celular endotelial

Aterosclerose

(Lado direito)

Metabolismo

Por exemplo:

Diabetes

Obesidade

Citocinas inflamatórias

Citocinas anti-inflamatórias

Estresse oxidativo

Função imunológica

Por exemplo:

Melhora imunológica

Supressão imunológica

Contexto de pesquisa

A avaliação da alostase e da sobrecarga alostática está baseada na coleta de informações para os múltiplos sistemas envolvidos no estresse e na adaptação – ou seja, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o sistema nervoso autônomo e parâmetros metabólicos.^{9,10-12} Os mecanismos cerebrais envolvidos em alostase e sobrecarga alostática podem ser observados em modelos animais por meio da utilização de métodos da neurociência moderna, e aplicados a objetos humanos por meio de técnicas de imagens cerebrais em plena evolução.¹³

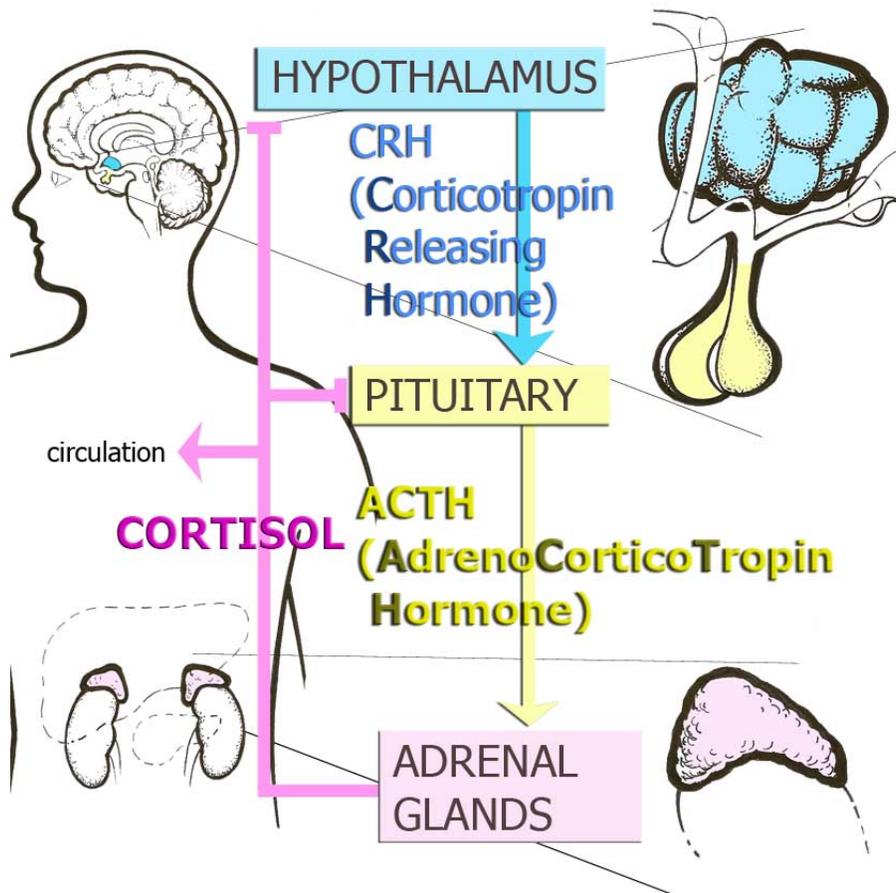


Figura 2: Eixo hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) ou eixo hormonal do estresse

Legenda: HIPOTÁLAMO (*HYPOTHALAMUS*); Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH – *Corticotropin Releasing Hormone*); PITUITÁRIA (*PITUITARY*); circulação (*circulation*); Hormônio Adrenocorticotropina (ACTH – *AdrenoCorticoTropin Hormone*); CORTISOL; GLÂNDULAS ADRENAIS (*ADRENAL GLANDS*)

Questões-chave de pesquisa

Experiências envolvendo interações e eventos sociais no ambiente físico são processadas pelo cérebro e são frequentemente designadas sob a rubrica de “estresse”. A partir da observação de modelos animais, sabe-se atualmente que a estrutura e as funções do cérebro são modificadas por experiências, inclusive pelo estresse crônico, e que tais alterações cerebrais representam “plasticidade adaptativa” e são amplamente reversíveis e adequadas para as condições que as causam.⁵ Graças a avanços consideráveis na área de neuroimagem, hoje é possível estudar o cérebro de humanos vivos em algum detalhe, uma vez que responde a experiências estressantes ao longo da vida, e também analisar de que forma sua estrutura e suas funções estão relacionadas às condições fisiológicas do corpo.

Resultados de pesquisas recentes

Modelos animais forneceram *insights* sobre as formas de resposta do cérebro ao estresse.⁵ O cérebro é um alvo do estresse, e depois do hipotálamo, o hipocampo foi a primeira região a ser reconhecida como receptora de glucocorticoides. Ao longo da vida, o estresse e os hormônios do estresse podem favorecer ou inibir as reações de adaptação nessa região do cérebro. Eventos que ocorrem nos primeiros anos de vida influenciam padrões permanentes sobre a suscetibilidade a emoções e sobre a responsividade ao estresse, assim como podem alterar o ritmo de envelhecimento do cérebro e do corpo. A amígdala e o córtex pré-frontal, assim como o hipocampo, são submetidos à remodelação estrutural induzida pelo estresse, que altera respostas comportamentais e fisiológicas, entre as quais ansiedade, agressão, flexibilidade mental, memória e outros processos cognitivos. Glucocorticoides, aminoácidos excitatórios, hormônios metabólicos e outros mediadores intracelulares e extracelulares⁵ influenciam essa remodelação.

Imagens estruturais do cérebro humano começam a revelar de que forma as experiências vivenciadas modificam o hipocampo humano. Evidências recentes incluem a associação entre a exposição a altos níveis de estresse percebido no período de 20 anos e a redução do volume do hipocampo,¹⁴ e de que forma o hipocampo diminui em casos de doenças como síndrome de Cushing, depressões importantes, diabetes e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT),^{15,16} e na presença de condições precursoras, como aquela que resulta de diferenças crônicas de fuso horário¹⁷ e de níveis elevados de citocinas inflamatórias na circulação.¹⁸ O volume do hipocampo também é menor em jovens e idosos com baixa autoestima, acompanhada por alta atividade do HPA e falta de resistência a situações recorrentes de estresse.¹⁹

Como observado acima e com base em modelos animais, os mecanismos para essas alterações são complexos e provavelmente envolvem não apenas glucocorticoides, mas também outros hormônios e mediadores. Além disso, atividade física e condicionamento físico em indivíduos idosos estão associadas a níveis mais altos de volume do hipocampo e funcionamento da memória,²⁰ assim como a maior ativação da atividade do córtex pré-frontal está associada a condicionamento físico e exercícios regulares, que resultam em melhor função executiva.^{21,22}

Entre estudantes de medicina que se preparam para o exame final²³, o córtex pré-frontal, que é prejudicado funcionalmente de forma reversível por níveis altos de percepção de estresse, é menor em caso de depressão importante²⁴ e em indivíduos que declararam ter baixo *status* socioeconômico.²⁵ A ativação funcional do córtex pré-frontal está relacionada a alterações na

pressão arterial,²⁶ ao passo que a ativação funcional da amígdala está relacionada à resposta negativa a expressões faciais de medo,²⁷ que é exacerbada em pessoas que sofreram adversidades nos primeiros anos de vida.²⁸ A atividade funcional elevada da amígdala também está relacionada ao desenvolvimento de aterosclerose.²⁹

Pesquisas realizadas com animais revelam que experiências são amplamente reversíveis, inclusive alterações na estrutura do cérebro induzidas por estresse; e que a resiliência na estrutura cerebral e no comportamento é um fator essencial para a adaptação a ambientes em transformação.⁵ Um corolário é que não conseguir mostrar resiliência é uma característica de não adaptação e de fisiopatologia, incluindo ansiedade, distúrbios depressivos e os efeitos causados sobre o resto do corpo por meio dos sistemas nervoso autônomo, neuroendócrino e imunológico. Mas qual é o grau de plasticidade do cérebro humano para responder a intervenções eficazes no tratamento dos distúrbios que afetam o cérebro e o resto do corpo?

Embora as informações sejam limitadas, alguns estudos longitudinais mostraram, para os mesmos sujeitos, mudanças, por exemplo, nas atividades funcionais³⁰ e na estrutura do córtex pré-frontal (CPF)³¹ em pacientes que responderam positivamente a tratamento com terapia comportamental para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e fadiga crônica, respectivamente. Outro estudo, embora realizado com grupo representativo, relatou volume cortical mais denso na área insular anterior direita e no córtex pré-frontal de indivíduos que haviam praticado meditação por muitos anos em comparação com grupos de controle.³² É de conhecimento geral que, associadas à terapia farmacêutica, intervenções sociais e comportamentais, inclusive atividades físicas praticadas regularmente e apoio social são capazes de reduzir a carga de estresse crônico e beneficiar a saúde e a resiliência do cérebro e do corpo.⁵ Portanto, estudos sobre de que forma terapias comportamentais e farmacêuticas produzem alterações no cérebro são aplicações futuras importantes da análise do cérebro por meio de imagens.

Lacunas de pesquisa

A experiência ensina que contextos sociais e físicos nos quais os indivíduos vivem e trabalham têm enorme efeito sobre o estado psicológico. A natureza desses contextos afeta igualmente a saúde física e mental, assim como aumenta o risco de contrair doenças. No entanto, o estudo científico desse importante tema vem sendo frustrado e fragmentado pelos limites disciplinares entre áreas como toxicologia ambiental, psicologia social, sociologia, psicologia da saúde, economia, epidemiologia, psiquiatria, pediatria, neurologia e medicina. Conseqüentemente,

apenas uma pequena parte do considerável volume de conhecimentos foi integrada, embora de forma inconsistente, às principais linhas do ensino e da prática da medicina, e a neurociência ficou fora de cena até recentemente. Como resultado, falta uma estrutura conceitual coerente, uma vez que o cérebro não tem sido plenamente reconhecido como fator na adaptação fisiológica aos efeitos de estresse, e como alvo de estresse e de comportamentos relacionados.⁵ Essa situação começa a ser alterada, graças à transferência para o ser humano de achados de pesquisas realizadas com animais, por meio das técnicas de imagens cerebrais resumidas acima.

Com a produção de imagens do cérebro, grande parte das informações é proveniente de estudos realizados com grupos representativos, o que permite tão somente fazer sugestões em relação à causalidade. Com o advento de intervenções que visam melhorar a função cerebral e tratar distúrbios comportamentais, estudos longitudinais de estrutura e funcionamento do cérebro não só passaram a ser possíveis, como também são essenciais para confirmar a causalidade. Como observado acima, o melhor exemplo até o momento diz respeito aos efeitos benéficos da atividade física. Outra área importante é a dos efeitos do diabetes Tipo 2 sobre o cérebro, mencionados acima. No entanto, uma lacuna importante deve ser preenchida: esses estudos devem ser realizados no contexto do desenvolvimento do cérebro e das consequências do diabetes Tipo 2 na infância.

Conclusões

Os efeitos duradouros do estresse precoce sobre o corpo devem ser considerados no contexto de uma vida inteira, e do papel central do cérebro em relação aos efeitos protetores e danosos dos mediadores fisiológicos de estresse e adaptação. Os efeitos consideráveis do estresse vivido na infância sobre o cérebro começam a ser compreendidos graças aos modelos animais e a alguns estudos de imagens do cérebro.³³ Atualmente, esses estudos vem sendo considerados em relação a medidas de mediadores de alostase e de sobrecarga alostática,³⁴ uma vez que, como resumido anteriormente, o estresse e os hormônios metabólicos que circulam no corpo causam efeitos importantes sobre o cérebro. Em relação aos trabalhos de Gunnar *et al.*¹ e Heim,² é possível antever ousados estudos longitudinais do cérebro tendo início na primeira infância e prolongando-se ao longo da vida. Mas talvez seja mais realista imaginar estudos de mais curto prazo relativos aos efeitos de adversidades sobre o desenvolvimento do cérebro, associados a medidas cognitivas e fisiológicas padronizadas após estudos recentes de caráter mais limitado.^{34,35} No entanto, seria ainda mais valioso acompanhar longitudinalmente os efeitos de intervenções destinadas a melhorar o efeito da adversidade precoce, baseadas, por exemplo, no programa de

parceria atendimento-família.^a

Implicações

Interações cérebro-corpo são fortemente influenciadas pelo contexto social e físico no qual vivemos e são, em parte, produto de práticas e políticas da iniciativa privada e do governo, podendo ser alteradas por meio de modificações nessas políticas. De fato, praticamente todas as políticas governamentais e empresariais têm efeitos sobre a saúde, e provavelmente causam um efeito de cima para baixo, através do cérebro, sobre todos os sistemas fisiológicos envolvidos em situações de estresse e adaptação.⁵ Por exemplo, programas que promovem atividades físicas geralmente contribuem para a melhoria das funções cerebrais (ver acima), e programas como o *Experience Corps* produzem benefícios físicos e mentais a voluntários idosos.³⁶ Do mesmo modo, estudos sobre a eficácia de programas para crianças – como o Projeto Perry School^a – seriam beneficiados pela avaliação da função cognitiva e da saúde mental. Portanto, monitorar as formas como o cérebro é afetado por tais políticas é outra direção futura importante da pesquisa sobre neuroimagem, uma vez que modelos animais podem apenas dar indicações, mas o estudo da adaptabilidade do cérebro humano é o objetivo final!

Referências

1. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 2009;301(21):2252-2259.
2. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine* 1998;338(3):171-179.
3. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiology Reviews* 2007;87(3):873-904.
4. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neurosciences* 2006;8(4):367-381.
5. Calabrese EJ. Neuroscience and hormesis: Overview and general findings. *Critical Review in Toxicology* 2008;38(4):249-252.
6. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior* 2003;43(1):2-15.
7. Karlamangla AS, Singer BH, Seeman TE. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychosomatic Medicine* 2006;68(3):500-507.
8. Seeman TE, Crimmins E, Huang MH, Singer B, Bucur A, Gruenewald T, Berkman LF, Reuben DB. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Social Science & Medicine* 2004;58(10):1985-1997.
9. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98(8):4770-4775.

10. Seeman TE, Singer BH, Ryff CD, Dienberg G, Levy-Storms L. Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts. *Psychosomatic Medicine* 2002;64(3):395-406.
11. McEwen BS. The physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews* 2007;87(3):873-904.
12. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, Matthews KA. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage* 2007;35(2):795-803.
13. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, Tsui W, Richardson S, Javier E, Convit A. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 50(4):711-719.
14. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry* 2003;54(3):338-352.
15. Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nature Neuroscience* 2001;4(6):567-568.
16. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biological Psychiatry* 2008;64(4):484-490.
17. Pruessner JC, Balwin MW, Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Lord C, Meaney M, Lupien S. Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage* 2005;28(4):815-826.
18. Yamada K, Nabeshima T. Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain. *Behavioural Brain Research* 1995;67(2):133-145.
19. Colcombe SJ, Kramer AF, McAuley E, Erickson KI, Scalf P. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: Recent findings and future directions. *Journal of Molecular Neuroscience* 2004;24(1):9-14.
20. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banish MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999;400(6743):418-419.
21. Abe H, Keen KL, Terasawa E. Rapid action of estrogens on intracellular calcium oscillations in primate luteinizing hormone-releasing hormone-1 neurons. *Endocrinology* 2008;149(3):1155-1162.
22. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386(6627):824-827.
23. Gianaros PJ, Horenstein JA, Cohen S, Matthews KA, Brown SM, Flory JD, Critchley HD, Manuck SB, Hariri AR. Perigenual anterior cingulate morphology covaries with perceived social standing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2007;2(3):161-173.
24. Gianaros PJ, Sheu LK, Matthews KA, Jennings JR, Manuck SB, Hariri AR. Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *Journal of Neuroscience* 2008;28(4):990-999.
25. Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nature Neuroscience* 2007;10(9):1095-1102.
26. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Derbyshire SW, Matthews KA. Heightened functional neural activation to psychological stress covaries with exaggerated blood pressure. *Hypertension* 2007;49(1):134-140.
27. Weil ZM, Norman GJ, Barker JM. Social isolation potentiates cell death and inflammatory responses after global ischemia. *Molecular Psychiatry* 2008;13(10):913-915.
28. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*

1996;53(2):109-113.

29. de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 2008;131(8):2172-2180.
30. Balasubramanian B, Portillo W, Reyna A, Chen JZ, Moore AN, Dash PK, Mani SK. Nonclassical mechanisms of progesterone action in the brain: II. Role of calmodulin-dependent protein kinase II in progesterone-mediated signaling in the hypothalamus of female rats. *Endocrinology* 2008;149(11):5518-5526.
31. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10(6):434-445.
32. Evans GW, Schamberg MA. Childhood poverty, chronic stress, and adult working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106(16):6545-6549.
33. Farah MJ, Shera DM, Savage JH, Betancourt L, Giannetta JM, Brodsky NL, Malmud EK, Hurt H. Childhood poverty: Specific associations with neurocognitive development. *Brain Research* 2006; 1110(1):166-174.
34. Fried LP, Carlson MC, Freedman M, Frick KD, Glass TA, Hill J, McGill S, Rebok GW, Seeman T, Tielsch J, Wasik BA, Zeger S. A social model for health promotion for an aging population: Initial evidence on the experience corps model. *Journal of Urban Health* 2004;81(1):64-78.

^a Nurse Family Partnership: <http://www.nursefamilypartnership.org>

^b HighScope Educational Research Foundation. HighScope Perry Preschool Study: Lifetime effects: The HighScope Perry Preschool Study through age 40; 2005 : <http://www.highscope.org/Content.asp?ContentId=219>