The relationship between cortisol and the hippocampal volume in

depressed patients – a MRI pilot study

O estresse é responsável pelo aumento dos níveis de cortisol na depressão, afetando diferentes áreas do cérebro, especialmente o pré-frontal

córtex e o hipocampo.

O cortisol é um marcador da resposta neuroendócrina ao estresse.

A Organização de Saúde Mental considera que a depressão é a doença da nossa época e cerca de 5% da população mundial sofre desta doença.

A hipersecreção de cortisol é um fator importante na fisiopatologia da depressão [6], determinando modificações atróficas no hipocampo, estrutura límbica envolvida nos processos de cognição, emoções, afeto e memória.

O estresse está quase sempre envolvido no desenvolvimento de transtornos depressivos, causando ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPAA) e aumento do cortisol, o que causa importantes fenômenos apoptóticos no cérebro.

Certas áreas do cérebro, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, são mais propensas a

neurotoxicidade. No hipocampo estão localizados numerosos receptores de glicocorticóides e mineralocorticóides e na depressão ocorre um desequilíbrio entre esses receptores.

Embora não possamos afirmar com certeza se é um fator desencadeante ou secundário para a depressão, cerca de 50% dos pacientes com TDM apresentam hipersecreção de cortisol.

**Alterações fisiopatológicas associadas ao stress – Implicações na doença**

ACTH – adrenocorticotropina;

CRH – hormona libertadora da corticotropina;

GR – recetor glucocorticoide;

HPA – eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal;

Por Stress entende-se todo o processo ou série de processos que provoquem uma

alteração da homeostasia, sendo necessária uma resposta adaptativa do organismo de forma a

recuperar a mesma.

Como exemplos de stress emocional ou psicológico temos: problemas interpessoais, término de uma relação, luto e desemprego e como exemplos de stress fisiológico temos: fome, insónia, hipo- e hipertermia, efeitos do uso de drogas psicoativas e sua privação e ainda doenças crónicas e intervenções cirúrgicas.

Desta forma o stress permite a sobrevivência em situações de luta ou fuga, ou como verificado na literatura inglesa, fight or flight, contudo elevados níveis de exposição ao stress provocam uma desregulação neural, metabólica e comportamental.

O eixo HPA inclui toda uma série de interações entre o hipotálamo, onde a CRH é produzida, a hipófise, que recebe essa hormona de modo a promover a síntese e libertação de ACTH, e a glândula suprarrenal, local que, e aquando da estimulação, produz e liberta glicocorticoides.



O HPA e os seus mecanismos intrínsecos de feedback negativo – a CRH é produzida em neurónios do hipotálamo que enviam projeções para a hipófise, estimulando a produção de ACTH que, por sua vez, irá promover a produção e libertação de cortisol na glândula suprarrenal. A ACTH também possui um efeito de feedback negativo sobre a produção de CRH. O cortisol irá, por sua vez, exercer feedback negativo sobre a produção de CRH e ACTH.

Como já referido anteriormente, a presença de uma resposta crónica ao stress tem efeitos deletérios para o organismo. Uma das formas de defesa contra esta resposta crónica, sobretudo em situações de stress emocional, passa pela redução da resposta do HPA a um mesmo estímulo stressante contínuo e/ou repetido, sendo este processo designado por adaptação ou habituação do HPA.



Resposta do HPA ao stress agudo vs mecanismo de habituação do HPA ao stress crónico – Em resposta ao stress agudo temos aumentos das hormonas CRH, ACTH e cortisol, seguidos da ativação em massa dos GRs nos diversos tecidos. No mecanismo de habituação do HPA, aquando da sua exposição ao stress crónico e repetitivo, verificam-se menores aumentos de CRH, ACTH e cortisol, bem como uma redução da sensibilidade e quantidade dos GRs ao cortisol.

Esta adaptação, contudo, nem sempre é conseguida, pelo que um agente stressante sistémico é algo que coloca a vida em risco imediato.

Pensa-se que o stress crónico emocional pode também envolver uma diminuição da densidade de interneurónios, nomeadamente na região do hipocampo.

Na situação da exposição ao stress, caso se trate de uma situação aguda e ameaçadora da vida, teremos uma elevada secreção de cortisol, necessária para a sobrevivência do indivíduo, enquanto, por outro lado, se se tratar de uma estimulação crónica, contínua, como no caso da exposição crónica ao stress, teremos aumentos menos acentuados, mas com uma prevalência longa no organismo, causando efeitos deletérios a longo prazo.

Os efeitos provocados pelo hipercortisolismo incluem a depressão e outros sintomas psiquiátricos como ansiedade e psicoses, a face em lua-cheia, o pescoço de búfalo, a pele frágil, com difícil cicatrização, as estrias violáceas, miopatia proximal, osteoporose, um estado de hipercoagulabilidade, que pode levar a tromboses venosas profundas e tromboembolias pulmonares, e finalmente um estado de imunossupressão.

A table with text on it

Description automatically generated

Estando assim os níveis de cortisol circulantes diretamente relacionados com o risco de recidiva de episódios de depressão.

Como se tem vindo a referir ao longo deste trabalho o stress, provoca oscilações nas concentrações de glicocorticóides circulantes, as quais aparentam estar em estreita relação com os efeitos deletérios causados, por uma exposição crónica ao stress, aumentando o risco de patologias como a depressão.

Sabe-se que em situações de stress crónico, a produção diária total de cortisol está aumentada, apagando de certa forma o ritmo diurno de libertação de cortisol, bem com reduzindo a amplitude do pico circadiano, alterando significativamente as oscilações circadianas e ultradianas do cortisol.