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 córtex pré-frontal 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, 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 (Sinha, 2008).

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 (Sinha & Jastreboff, 2013).

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 (Sinha, 2008).

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 (Armario et al., 2012).



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 (Rabasa et al., 2015).



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 (Jayasinghe et al., 2016).

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 (Yang, 2011).

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 (Morris & Rao, 2014).

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.

Relação entre estressores,

estresse e ansiedade

Resumindo, nas situações em que o perigo está próximo, o indivíduo irá reagir com comportamentos vigorosos de luta ou fuga. Para tal, fazem-se necessárias alterações cardiovasculares, constituindo em elevação da pressão arterial, taquicardia, vasoconstrição na pele e nas vísceras e vasodilatação nos músculos estriados, bem como hiperventilação.

O hipotálamo, uma vez estimulado, libera o fator libertador de corticotrofina (CRF), vasopressina e outros neuropeptídeos reguladores. A liberação de CRF promove, entre outras, a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual leva à liberação do cortisol pelas adrenais (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal).

As situações de estresse produzem, portanto, um aumento geral da ativação do organismo, a fim de que o indivíduo possa reagir.

Stress e ansiedade – Como resolver as alterações emocionais que estão na sua origem

Quando surge uma exigência à qual temos de dar resposta, mas para a qual entendemos não estar preparados por não dispormos de recursos suficientes, o nosso sistema nervoso envia sinais a partir do córtex cerebral para o hipotálamo e, via sistema nervoso autónomo, para a medula das glândulas suprarrenais. Estas respondem, libertando catecolaminas (dopamina, adrenalina, noradrenalina) e cortisol, que constituem as chamadas hormonas do stress. Estas hormonas mobilizam ou retardam diferentes funções ou órgãos do nosso corpo. Desta forma, preparam-nos para enfrentarmos melhor a circunstância em que nos encontramos, priorizando ações como lutar ou fugir, ficar paralisado ou responder a outras exigências.

(digitalizar figura da página 29)

O cortisol e a resposta ao stress. O eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal controla a produção de cortisol. O hipotálamo liberta CRH (hormona libertadora de corticotrofina), que atua sob a hipófise para produzir ACTH (hormona adenocorticotrófica), substância que passa para o sangue e depois chega às suprarrenais, onde é estimulada a síntese de cortisol. O cortisol, por sua vez, retroalimenta o sistema negativamente para regular a sua própria produção, inibindo as hormonas de ACTH e CRH. O cortisol é uma hormona de stress, e como tal aumenta perante esses estados. Porém, quando a situação é muito grave, a chamada «reação de alarme do hipotálamo» é ativada, libertando não só quantidades maiores de cortisol, mas também de catecolaminas, incluindo a adrenalina, a noradrenalina e a dopamina libertadas na medula suprarrenal.

Se o stress continuar, poderemos atingir um estado de exaustão. As pessoas que sofrem estados de exaustão costumam vivenciar estes sintomas de ativação como negativos e gerar, em alguns casos, preocupação – isto é, ansiedade –, o que, por sua vez, aumenta os estados de exaustão e cria um círculo vicioso. Por isso, o stress está muitas vezes associado a uma reação emocional de ansiedade e pode ter origem em duas causas: ou os sintomas assustam a pessoa, ou esta não consegue responder às exigências do meio. Se este conjunto de reações emocionais, como medo e irritabilidade, e de stress se prolongar em excesso no tempo e a pessoa não encontrar uma saída para os seus problemas, o seu humor tenderá eventualmente a diminuir, enquanto aumentam as reações de tristeza, promovendo um estado de depressão.

Podemos entender a depressão como uma quebra persistente do humor, caracterizada por uma perda de interesse e capacidade de desfrutar o que nos rodeia, e pelo abandono progressivo de comportamentos quotidianos, sociais e de comunicação. É um estado de tristeza e desespero que pode ser acompanhado por distúrbios de sono, alimentares, da sexualidade, da atividade mental, física e até mesmo da alegria de viver.