



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PAULA ALEXANDRA GOMES SANTOS GAITAS

O Stress na diátese das doenças do cólon

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTOR RUI MANUEL DE CARVALHO MARQUES DOS SANTOS
DR^a INÊS BATISTA MARQUES MESQUITA

ABRIL/2016

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	6
1. Objectivos	7
2. Materiais e métodos	7
STRESS	9
2.1. A origem do stress	9
2.2. O Sistema nervoso central - Papel no (e do) stress	11
2.3. O Stress - Fisiologia e Fisiopatologia	14
2.4. O stress e o eixo brain-gut	19
O STRESS E A PATOLOGIA DO CÓLON	21
3.1. O Stress psicológico e a patologia funcional do cólon	22
3.1.1 Alterações da motilidade e trânsito intestinal por exposição a stress	23
3.1.2 Hiperalgisia visceral por exposição a stress	28
3.2 O Stress psicológico e a patologia inflamatória do cólon	34
3.2.1 Stress e inflamação do cólon	35
3.2.2 Stress e susceptibilidade à inflamação	40
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	42
BIBLIOGRAFIA	47

RESUMO

INTRODUÇÃO: A palavra stress é empregue muitas vezes no quotidiano comum, e é considerada a causa de muitas situações de ansiedade e desespero, frequentemente de alguns sinais e sintomas gastrointestinais. Ainda assim, quando confrontados com uma patologia real e objectiva, o stress deixa de fazer parte das preocupações diagnósticas ou terapêuticas, e passa a ter um papel quase mitológico, sem que seja considerado devidamente.

OBJECTIVOS: Rever a influência do stress na fisiopatologia das doenças do cólon.

DESENVOLVIMENTO: Nos dias de hoje, as neurociências revelam cada vez mais evidências de como a mente e o corpo estão unidos, de como a percepção do mundo que nos rodeia consegue influenciar e modificar estruturalmente o cérebro e o corpo, alterando quem somos: uma mente que emerge de um cérebro e um corpo que se vão construindo ao longo da vida.

O sistema nervoso central e o resto do corpo relacionam-se idealmente em consonância para manter a homeostasia interna. Os eventos exteriores são julgados pelo crivo do sistema nervoso central, e quando são interpretados como ameaça, levam à activação do stress. A relação entre o cérebro e o cólon, chamada de eixo brain-gut, é extremamente sensível ao stress, que é uma reacção de natureza fisiológica, podendo ser activado por eventos de carácter psicológico, reais ou imaginados.

O cólon, apesar de não ser essencial à vida, é um órgão bastante independente, com sistema nervoso, imunitário e endócrino próprios, e uma flora intestinal.

Este órgão é extremamente susceptível à acção do stress, que altera o seu funcionamento com vista à adaptação a estímulos externos e internos stressantes. Quando a activação do stress se torna crónica, deixa de ter carácter adaptativo e condiciona a alterações físicas em todo o eixo brain-gut.

Foram encontradas alterações na motilidade, percepção visceral, permeabilidade, flora intestinal e

inflamação, que condicionaram a sintomas e sinais no espectro das doenças funcionais e doença inflamatória intestinais.

CONCLUSÃO: O stress psicológico crónico consegue condicionar a fisiopatologia do cólon. É imperativo considerar os factores ambientais e sociais para a etiologia das doenças do cólon, com uma abordagem preventiva, sempre que possível, com a identificação de antecedentes de stress ou dos doentes em risco de sofrer de stress, para minorar este factor etiológico.

PALAVRAS-CHAVE: Stress psicológico, Stress agudo, Stress crónico, Sistema nervoso central, Eixo brain-gut, Doenças funcionais, Doença inflamatória do cólon.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The word stress is frequently employed in ordinary daily life, and is considered the cause of many situations of anxiety and despair, often some signals and gastrointestinal symptoms. Yet when faced with a real and objective pathology, stress is no longer part of the diagnostic or therapeutic concerns, and is replaced by an almost mythological role without it being considered adequately.

OBJECTIVE: Review the influence of stress in the pathophysiology of the diseases of the colon.

DEVELOPMENT: Today, the neurosciences show increasing evidence of how the mind and body are integrated, how the perception of the world around us can influence and structurally modify the brain and body, changing who we are: a mind that emerges from a brain and a body that are built lifelong.

The central nervous system and the remaining body are related to maintain the internal homeostasis.

The external events are judged by the sieve of the central nervous system, and when they are interpreted as a threat, they lead to the activation of stress. The relationship between the brain and colon, called brain-gut axis, is extremely sensitive to stress which is a physiological reaction in nature, and may be activated by psychological events, real or imaginary.

Colon, although not essential to life, is quite independent body, with its own nervous, immune and endocrine systems, and an intestinal flora.

This organ is extremely susceptible to the action of stress, which alters its functioning in order to adapt to external and internal stressful stimuli. When the activation of the stress becomes chronic, it ceases to be adaptive and causes physical changes throughout the brain-gut axis. These

modifications influence the symptoms and signs in the spectrum of functional diseases and inflammatory bowel disease.

CONCLUSION: Chronic psychological stress can condition the pathophysiology of colon. It is imperative to consider the environmental and social factors in the etiology of diseases of the colon with a preventive approach, whenever possible, with the identification of stress history or patients at risk of suffering from stress, to reduce this etiological factor.

KEY WORDS: Psychological stress, Acute stress, Chronic stress, Central nervous system, Brain-gut axis, Functional diseases, Inflammatory bowel disease.

INTRODUÇÃO

Pobre mente, vais buscar os teus argumentos aos sentidos e depois queres derrota-los? A tua vitória será a tua derrota.

Demócrito

A fundação da ciência moderna assenta na descoberta do telescópio por Copérnico, um instrumento exterior ao organismo, dando informação que este não poderia adquirir por si próprio. Um instrumento inventado pelo homem fez avançar as ideias sobre o universo, sobre o mundo e sobre o próprio homem, num planeta que já não era o centro da galáxia, num universo desconhecido. O conhecimento antes apreendido pelo olho humano, que servia de base a teorias aceites tanto pelos sistemas de fé como pela ciência, foi perdendo progressivamente validade como base do conhecimento.[1]

Ainda que as ciências tenham a ânsia e, no nosso século, cada vez maior capacidade, de se libertarem da parcialidade da informação adquirida pelos órgãos dos sentidos, a mente, o cérebro e o resto do corpo não conseguem escapar-lhe. A medicina, como as restantes ciências, não é isenta de um ponto de vista, e acompanhou sempre as correntes de pensamento do seu tempo.[2]

No ser humano, na sua construção incessante até à morte, todas as informações provenientes do exterior são filtradas pela própria máquina que são os órgãos do sentido e o cérebro.[11] Estas informações e desafios instam o ser humano a adaptar-se. Parte dessa adaptação faz-se pela reacção a estímulos tanto físicos como psicológicos sob a forma de stress. Esta reacção assim chamada por Hans Selye, nos anos trinta do século passado, tem tanto de adaptativo como, quando prolongada, de prejudicial.[6] De realçar, que o que acontece durante a vida do indivíduo à estrutura cerebral

poderá condicioná-lo a stress crónico, que afectará, em maior ou menor grau, o corpo propriamente dito e em particular o cólon.[10]

O vasto campo de análise que inclui o sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico aferente e eferente do cólon, sistema neuroendócrino do stress, e cólon, com estudos cujas abordagens são muito díspares para cada um destes assuntos, estabelece a necessidade de uma visão geral do processo fisiopatológico das doenças do cólon sob o espectro do stress. Trata-se no fundo de uma meta-análise das perturbações do eixo brain-gut.

Abordaremos o stress desde a origem do conceito até aos dias de hoje, assim como a relação entre o stress e o cólon, que é o objecto desta revisão, organizada em dois grupos principais: a patologia funcional e a inflamatória.

1. Objectivos

Este trabalho faz a revisão dos conhecimentos sobre a percepção e a activação do stress por eventos de carácter psicológico, e a sua influência na fisiopatologia das doenças do cólon.

2. Materiais e Métodos

Neste trabalho foram incluídos artigos originais, assim como artigos de revisão, livros e páginas web relacionados com a percepção, o stress e a influência deste na fisiopatologia das doenças do cólon.

Os artigos foram seleccionados após pesquisa nas bases de dados da PUBMED, numa primeira fase; numa fase posterior, foram seleccionados artigos e livros pertencentes a referências bibliográficas dos artigos já lidos. Para além disso, alguns artigos foram fornecidos e recomendados pelo orientador.

A pesquisa na PUBMED foi efectuada através dos termos MeSH “life stress colon”. Foram definidos limites, seleccionando apenas os artigos com data de publicação a partir de 2004. O resultado foi de 300 artigos mas a maior parte deles não se enquadrava no âmbito desta revisão, ou era redundante.

A bibliografia do trabalho foi realizada através do software EndNote X6.

Este trabalho não obedece ao acordo ortográfico.

O STRESS

2.1 A Origem do stress

Yet today, though everyone talks about stress, only a few people know exactly what it is. It is hard to read a newspaper or watch a television program without hearing about stress, and literally hundreds of people now lecture and write about it.

Hans Selye

Hans Selye (1907-1982) é algumas vezes apelidado como Doctor Stress.[5] Desenvolveu e contribuiu para a consciência de que existe um processo biológico claro para compreender acções e reacções, do meio, da mente e do corpo. No entanto, muitos outros protagonistas da história, que se iniciou muito antes de 1936, contribuíram para o pensamento actual.

“O fundador da fisiologia experimental moderna”, Claude Bernard (1813-1878), usou a expressão *milieu intérieur*, ou seja, meio interno dos organismos. Este caracterizava-se por determinados parâmetros (a temperatura, o pH, entre outros) com valores ideais e intervalos de variação acima ou abaixo dos quais a sobrevivência se tornava mais difícil. Bernard defendeu que todos os organismos tinham sempre o objectivo de manter o meio interno uniforme.[3]

Walter Cannon (1871-1945), também fisiologista, expandiu a premissa de Claude Bernard, estudando a relação do organismo com o meio externo. Meio interno e meio externo apenas interagem por meio dos tractos respiratório e digestivo, receptores sensitivos da pele, órgãos neuromusculares e dinâmica músculo-esquelética. A relação entre os dois meios desencadeia a reacção homeostática, de modo a obter a constância do meio interno que definiu como Homeostasia (homo: idêntico; stasis: condição). A reacção homeostática tem início no hipotálamo, onde inicia a

resposta neuroendócrina, que tem como sistema efector o sistema nervoso simpático e a medula da glândula suprarrenal.[4] Isto é, até a esta altura, considerava-se que o corpo reagia a estímulos adversos exteriores de um modo automático e autónomo.

Em 1936, Hans Selye tal como Cannon apontou o hipotálamo como o local onde se dá o início da resposta do organismo aos desafios externos e identifica o fenómeno fisiológico relativo ao eixo endócrino, protagonizado pelo hipotálamo, hipófise e córtex da glândula suprarrenal.[5] Para além disso, “rouba” a palavra stress à física e define-o como resposta inespecífica do corpo a qualquer estímulo.[6] Portanto, tanto Cannon como Selye centralizaram o início da resposta aos desafios externos no hipotálamo, focando-se em vias de reacção diferentes, o primeiro na resposta neuroendócrina e o segundo no eixo endócrino.

Em 1988, com Peter Sterling[7] , e mais tarde com McEwen[8], principalmente, há uma mudança de paradigma colocando o sistema nervoso central como principal intermediário na relação do organismo com o meio externo. De facto, consideram-no como o órgão central do stress. Assim, o sistema nervoso central é a estrutura que comanda os sistemas efectores de reacção, adicionando também na equação a mente (memórias, pensamentos,...).[9]

Muitos autores estudaram e demonstraram desde então o papel de variadas estruturas do sistema nervoso central no processo tanto de percepção como de activação do stress.[39]

Actualmente e de acordo com António Damásio, as duas componentes, cérebro e corpo, estão ligadas intrinsecamente até à morte. A comunicação entre ambos é incessante, e as emoções serão o primeiro produto desta interacção. Em *O Erro de Descartes*, Damásio refere que “a função do cérebro é a de estar bem informado sobre o que se passa no resto do corpo (corpo propriamente dito); sobre o que se passa em si próprio; e sobre o meio ambiente que rodeia o organismo, de modo que possam ser adquiridas acomodações de sobrevivência adequadas entre o organismo e o ambiente.”.[10]

2.2 O Sistema nervoso central - papel no (e do) stress

Eu vou sendo o que era e o que sou, e desde o que era e o que sou movo-me para o que serei.

Pedro Laín Entralgo

O ser humano é um ser em permanente construção, mutação e adaptação. A genética pré determina a estrutura cerebral e esta estará sujeita ao ambiente externo e interno no decorrer da vida. Desta forma, a construção do indivíduo é composta por uma sucessão de eventos e reacções; sendo fruto da herança genética num primeiro momento, e das suas experiências ao longo da vida, num segundo momento.[10]

Há que ter em conta a incorporação de eventos/reacções no sistema nervoso central, uma vez que este apresenta a capacidade de memorização e plasticidade ao longo do tempo. Se por um lado, há influência dos genes nas primeiras percepções, por outro, as percepções seguintes são condicionadas, na medida em que o quadro de referências para “julgar” o presente foi modificado pelas percepções/pensamentos anteriores.[10]

De ressaltar, que a plasticidade cerebral e capacidade de memorização, assim como o número de primeiras percepções, vai diminuindo ao longo da vida. Ora, se os eventos no início de vida são repetidamente traumáticos, é com esta informação que o indivíduo forma o seu quadro de referências.[8-10] Deste modo, constitui-se um indivíduo e respectivo cérebro e corpo, mais susceptíveis de julgar os eventos diários como stressantes, porque assim se foram programando ao longo da vida.

Estes dois processos estão intimamente ligados e têm estruturas em comum e reciprocidade de acção, isto é, a percepção afecta a activação do stress e, no sentido inverso, o stress afecta as estruturas que estão envolvidas na percepção e no processamento da informação.

O modo como o sistema nervoso central capta um evento exterior e o julga como stressante, accionando de seguida a reacção de stress, é um processo complexo que envolve muitas estruturas cerebrais.

Genericamente são três os tipos de informação que chegam ao cérebro em determinado momento: a proveniente dos órgãos dos sentidos, que é a que provém do exterior do organismo; a informação sensitiva do corpo (propriamente dito); e informação inata e adquirida, acomodada anteriormente no sistema nervoso central.[10]

Neste trabalho foi analisada a possibilidade de eventos exteriores de carácter stressante e psicológico conseguirem activar a reacção de stress, como o fazem alterações do corpo propriamente dito.

Um evento exterior capaz de excitar os órgãos sensoriais acciona reacções que originam um impulso que terminará no núcleo central da amígdala, de onde sairão impulsos eferentes para diferentes áreas efectoras, inclusivé o sinal para o início da resposta do stress. Entre estes dois pontos, órgãos dos sentidos e núcleo central da amígdala, este impulso viaja por uma via mais rápida, do tálamo para a amígdala, transportando informação mais grosseira. Outra, mais lenta, do córtex para a amígdala, com informação mais precisa, com passagem extra pelos córtex sensorial primário, associativo unimodal e de associação multimodal. Depois de chegar ao núcleo lateral da amígdala, o impulso é múltiplo e entrecruza-se com objectivo de chegar ao núcleo central da amígdala (*Figura 1*).[13,14]

Para além disso, entre as estruturas que recebem e processam a informação e o início da reacção de stress inclui-se ainda o sistema límbico, o “centro de controlo emocional”. É um conjunto formado pelo tálamo, amígdala, hipotálamo, e hipófise.[15]

O tálamo constitui uma das portas de entrada de informação sensorial/sensitiva no sistema nervoso

central. Parte desta informação, como vimos, projecta-se na amígdala, que recebe também projecções de áreas sensoriais e estruturas relacionadas com a memória, comportamento e sistemas autonómicos (hipotálamo e tronco cerebral).[14] Está desta forma em boa posição para formar associações entre informação corrente sensorial e sensitiva, e experiência passada. Lesões na amígdala inibem a activação de stress psicológico, mas não o stress de origem física.[16]

Quando um evento exterior é avaliado como ameaçador, do núcleo central da amígdala partem impulsos para o hipotálamo, iniciando a resposta de stress.

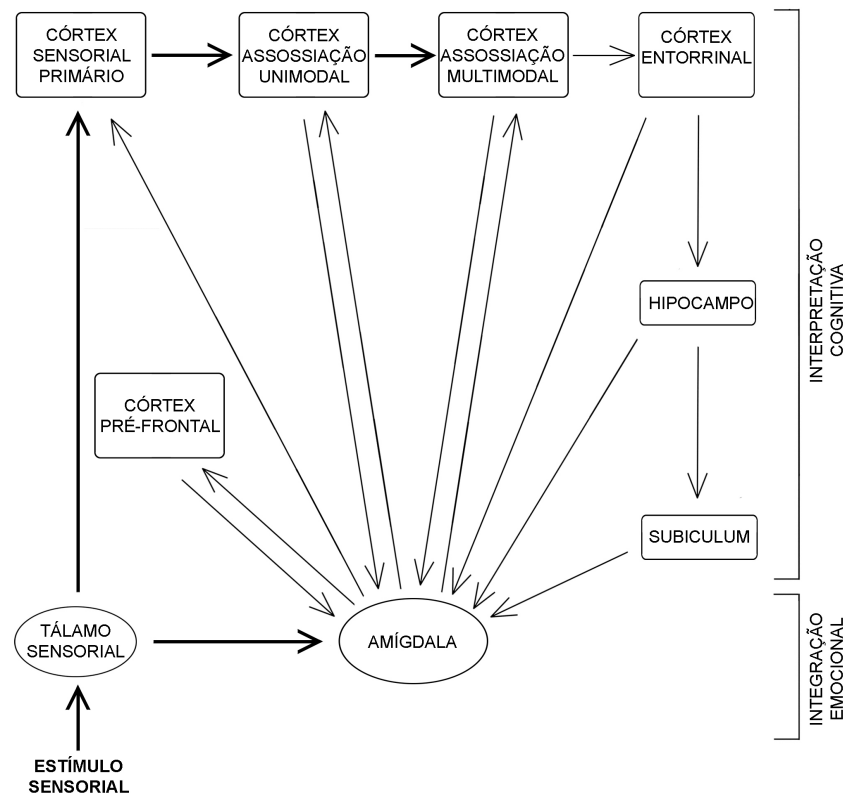


Figura 1. Vias da percepção e activação do stress, do estímulo sensorial até à amígdala. Adaptado: Ledoux, J. E. e Muller, J., 1997 e G.S. Everly and J.M. Lating, 2013 [13,17]

2.3 O Stress - Fisiologia e Fisiopatologia

It's not the size of the dog in the fight, it's the size of the fight in the dog.

Mark Twain

O stress é uma resposta fisiológica a um agente stressor (estímulo físico ou psicológico) que constitui, num dado momento, uma ameaça ou perturbação à integridade do organismo.[17,6] Quando se trata de um agente stressante psicológico, pode ser real ou imaginado, exterior ou decorrente de memórias ou pensamentos, e em todos os casos é possível que accione a resposta de stress.[17] Depois de completados os processos cognitivos e de integração emocional, e tendo sido avaliado um evento como stressante, é iniciada a resposta de stress.

Da amígdala partem impulsos que se projectam no hipotálamo e que iniciam a resposta de stress, uma resposta integrada que se produz por activação de múltiplos sistemas efectores, que ligam o agente stressor ao órgão ou órgãos-alvo.[15,17] A partir do hipotálamo são activados três eixos principais: o nervoso, o neuro-endócrino e o endócrino (**Figura 2**).

O primeiro eixo consiste na activação do sistema nervoso autónomo e, através dos seus dois ramos, sistema nervoso simpático e parassimpático, faz chegar os neurotransmissores/hormonas directamente a órgãos e tecidos por eles enervados. Estes efeitos são imediatos e duram apenas segundos[15] visando proporcionar um estado imediato de alerta, em conjunto com a activação de vias piramidais e extrapiramidais para os músculos esqueléticos.[17]

Um dos órgãos inervados pelo sistema nervoso simpático é a medula da glândula suprarrenal, que em conjunto com esta, formam a via neuro-endócrina. Quando activada, resulta na libertação sistémica de catecolaminas. Esta via tem efeitos mais retardados que a primeira, pois apesar de a medula da suprarrenal ser enervada directamente pelo sistema nervoso simpático, as

catecolaminas chegam por meio sistémico até aos tecidos e órgãos-alvo; tem uma duração relativamente maior (minutos a algumas horas)[15], reforçando os efeitos das catecolaminas do primeiro eixo.[17]

O eixo endócrino ou hipotalâmico-hipofisário-adrenal é o que demora mais a surtir efeito mas proporciona efeitos mais duradouros (horas a dias). Acontece por secreção do factor de libertação da corticotrofina (CRF) que actua na hipófise levando à libertação sistémica da hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Esta estimula o córtex da suprarrenal à produção de glucocorticóides e mineralocorticóides que entram na corrente sanguínea.[17]

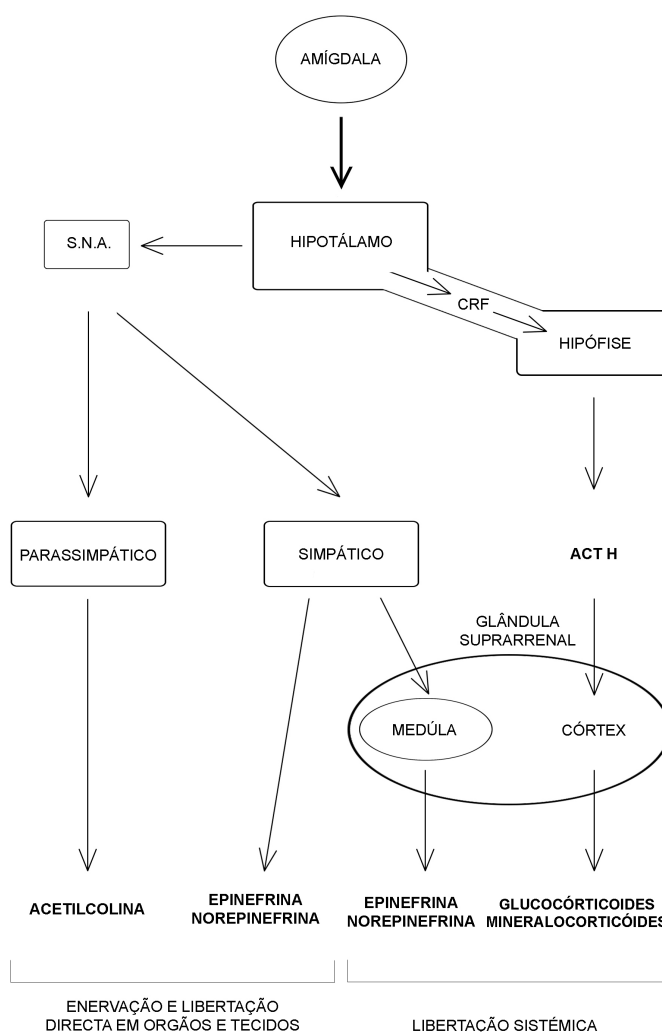


Figura 2. Os três principais eixos de stress. S.N.A - Sistema nervoso central; CRF - factor de libertação da corticotrofina; ACTH - hormona adrenocorticotrófica. Adaptado: Ledoux, J. E. e Muller, J., 1997; G.S. Everly and J.M. Lating, 2013 [13,17]

Há a visão partilhada por muitos autores que a presença ou ausência de evento stressante e/ou percepção deste como stressante conscientemente ou *distress*, representará uma activação diferente dos sistemas de stress. Assim, quando um evento stressante não representa *distress*, activa mais intensamente o sistema neuroendócrino. Se não existir desafio exterior mas apenas *distress* há activação do sistema endócrino. Se houver um desafio e *distress*, ficarão ambos os eixos activos. Ora, a partir das substâncias que resultam da activação de cada uma destas vias do stress poderá

fazer-se um prognóstico do dano ou tendência patológica[21], mas todos estes cenários têm de ter em conta variáveis como antecedentes pessoais de stress, situação socioeconómica, entre outros factores que podem influenciar as consequências fisiopatológicas da exposição a um stress crónico. [17]

Os efeitos da activação do stress por acção de um evento único psicológico preparam o organismo para uma rápida resposta física e psicológica. Do ponto de vista do comportamento, condiciona a um estado de hipervigilância.[18] Por outro lado, do ponto de vista biológico, há um aumento da excitabilidade neuronal; entre outras alterações encontram-se: metabólicas (com neoglicogénese e diminuição da produção de insulina, mobilização protéica e de ácidos gordos), cardiovasculares (aumento da retenção hídrica e de sódio, ...), e gastrointestinais (atraso no esvaziamento gástrico[20], aceleração da motilidade e aumento de dejeções). Estas mudanças repentinas constituem um aumento da capacidade adaptativa a um evento agudo.[4,15]

A partir deste ponto, poderá acontecer uma de duas hipóteses: o stress é desactivado, sendo considerado um stress agudo, ou o stress continua activo, tornando-se crónico.

A resposta de stress supõe, como elencado anteriormente, supõe um desgaste psicológico e físico muito significativo e é idealmente breve. Logo, quando o agente de stress psicológico deixa de estar presente, é desativado o stress¹.

Estruturas que participam na percepção e avaliação de um evento psicológico, como o tálamo, que recebe informação sensorial, entre outras, e o hipocampo, com memória de eventos passados, têm projecções neuronais inibidoras na amígdala e podem ajudar a parar o stress.

¹ A activação prolongada do stress poderá ser independente da duração do estímulo stressante. Do mesmo modo que a predisposição genética e a experiência de vida[23] condicionam um indivíduo a perceber eventos como stressantes, estes factores também influenciam a duração da reacção. Tanto cérebro como corpo poderão contribuir para este prolongamento da activação do stress. Para dar um exemplo, fenómenos de ruminação, ou existência de memórias implícitas ou explícitas[24], que interferem com a cognição ou a integração emocional de um evento poderão prolongar a activação dos sistemas fisiológicos para além da duração do evento stressante, por feedback positivo (reforço positivo) nos vários sistemas de cognição e integração emocional. Também os impulsos aferentes no sistema nervoso central de sensibilidade visceral[10], quando persistentemente de desconforto ou dolorosos, como o que se verificam no síndrome de cólon irritável, constituem em si mesmo um agente stressante, sem que se esteja na presença de um evento psicológico externo, ou alterando a percepção deste.

Outra via poderá ser através dos glucocorticóides circulantes, ligando-se a receptores glucocorticóides e mineralocorticoides, com quem têm afinidade, presentes em múltiplas estruturas do sistema nervoso central, exercendo mecanismos de retroactividade (feedback) para parar a sua própria produção e assim desligar o stress.[16,21] Quer isto dizer que não há um interruptor único, as vias perceptivas, da memória, e sistema límbico actuam, por vias neuronais, ou estimuladas por feedback negativo dos glucocorticóides, de acordo com necessidades e capacidades adaptativas.

Quando o stress continua activo para além de um período breve e agudo, passa a constituir um stress crónico, e, idealmente, dá-se uma adaptação ou habituação do organismo. Isto não quer dizer que se verifica um retorno ao estado basal, havendo igualmente alterações neuroendócrinas e metabólicas mas menos intensas que as verificadas com stress agudo, por atenuação da actividade da resposta de stress.[21]

A rapidez com que se dá a adaptação ao stress crónico depende de factores psicológicos e da severidade, modalidade², e duração do stress. Um agente stressor com uma maior gravidade, variabilidade e duração origina um stress mais refractário a adaptação. O estado de adaptação ao stress crónico não significa que o organismo fica impedido de reagir a um stress agudo de novo, e poderá fazê-lo até com mais exuberância. De facto, em modelos animais verifica-se uma facilitação da activação do stress em animais com antecedentes de stress crónico, e não em animais com antecedentes de stress agudo.[21]

A não adaptação ao stress crónico constitui a chave da patologia provocada por stress [21,26], isto é, os sistemas ficam cronicamente activados com a mesma tenacidade com que o fazem para um stress agudo, com desgaste metabólico progressivo muito mais rápido do que se verifica quando há adaptação. Contudo, a passagem do stress como processo adaptativo num que

² A modalidade do stress visa a variabilidade do stress: repetição de um mesmo tipo de agente stressor, portanto homotípico, ou a exposição a vários agentes stressores, neste caso heterotípico; este último supõe uma adaptação da reacção de stress mais lenta.[21]

resulta em má adaptação e patologia não é totalmente compreendida. Do ponto de vista comportamental poderá levar a estados de ansiedade, frustração, agressividade e alteração de hábitos, conforme o tipo de estímulo e a capacidade e recursos físicos e psicológicos (*coping*) que o indivíduo possua. Alguns destes comportamentos poderão constituir em si mesmo um stress físico e psicológico, como alteração dos padrões de sono, alimentação, tabagismo e alcoolismo, além de disfuncionalidade social e afectiva.[21,23]

O aumento dos glucocorticóides durante um longo período de tempo é apontado como responsável por alterações estruturais do sistema nervoso central tal como atrofia e disfunção neuronal e sináptica, neurodegeneração e declínio cognitivo.[25]

Em animais sujeitos a stress crónico psicológico verifica-se uma diminuição da flexibilidade comportamental ou adaptação a novos ambientes, e dá-se uma diminuição da resposta a novos stressores agudos, isto é, a resiliência a novos stressores fica perturbada.[21]

De salientar, não há uma atenuação da actividade do sistema imunitário com o stress, como é crença generalizada. As alterações do sistema imunitário, que se verificam não só quando se prolonga o tempo de exposição ao stress crónico, mas também no stress agudo, privilegiam a imunidade humoral em detrimento da imunidade celular.[22]

Considerando em maior pormenor o cólon também há repercussões assinaláveis da exposição a stress. O sistema nervoso central, local de origem do stress psicológico, e o cólon, relacionam-se pelo denominado eixo brain-gut.

2.4 O Stress e o eixo brain-gut

The brain has close access to essentially every somatic cell.

Peter Sterling

A relação entre o sistema nervoso central e o cólon é intuída com facilidade, dada a coincidência temporal entre emoções e sintomas gastrointestinais. É chamada de eixo brain-gut, eixo este constituído por vias neuroendócrinas de carácter bidireccional, que possibilitam ajustes nos dois extremos do eixo de modo a facilitar acomodações homeostáticas necessárias a cada momento.[29,30] Para estas, o sistema nervoso central tem em conta a informação proveniente dos órgãos dos sentidos, memória, pensamentos, do corpo propriamente dito, a cada momento. Dependendo deste conjunto de informação, poderão ser accionados reflexos neuroendócrinos, entre eles, o sistema de stress.[13,17]

Parte da resposta de stress é veiculada pelo sistema nervoso autónomo, que constitui também a enervação eferente do cólon. Este órgão possui receptores colinérgicos e adrenérgicos, estando assim equipado para responder aos eixos nervoso e neuro-endócrino.[27,31] Para além disso, muitas células do cólon (entre elas, os mastócitos da mucosa) possuem receptores para o factor de libertação da corticotrofina (CRF), e estes receptores aumentam de número com exposição a stress crónico.[32] Por outro lado, o stress afecta o sistema imunitário local, que responde aos glucocorticóides (além das catecolaminas), produzidos no eixo endócrino.[33] De salientar que o stress e o sistema imunitário local influenciam a flora intestinal.[34] Em resumo, o stress psicológico produz inúmeras alterações interdependentes na fisiologia do cólon (*Figura 3*).

No sentido oposto, as acções do stress no cólon (mas também estímulos mecânicos e químicos com origem no cólon) alcançam o sistema nervoso central por nervos sensitivos aferentes.[27] O stress de origem psicológica tem a capacidade de alterar a transmissão desta informação e, em certos casos, os nervos sensitivos poderão não só ser meros transportadores de informação, mas libertar substâncias por acção parácrina no cólon e à distância no sistema nervoso central. [35-37]

Trata-se de um ciclo vicioso

de acção-reacção entre o stress psicológico, com origem no sistema nervoso central, mas que poderá ser activado ou agravado por informação sensitiva do mesmo órgão onde exerceu o seu efeito (**Figura 3**).[38]

No stress crónico, estas modificações poderão deixar de ter um carácter adaptativo para cada momento e constituir patologia.

A desregulação do eixo brain-gut, por acção do stress psicológico, é o motor que contribui para a patologia do cólon.

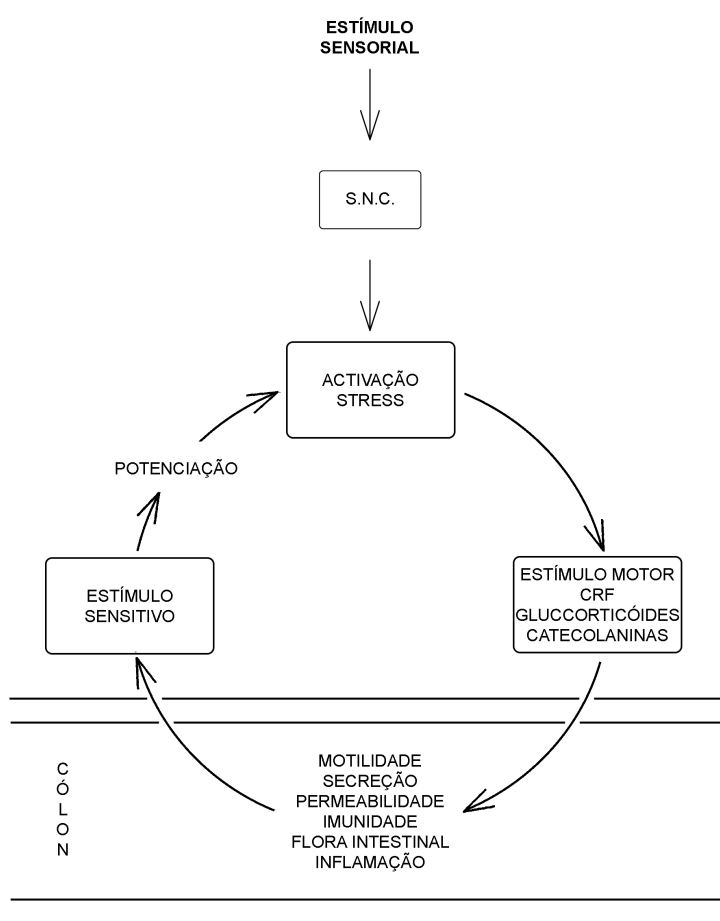


Figura 3. O eixo brain-gut e stress: alterações no cólon. S.N.C. - Sistema nervoso central.

Adaptado: Ledoux, J. E. e Muller, J., 1997; G.S. Everly e J.M. Lating, 2013; P.C. Konturek, T. Brzozowski, S.J. Konturek, 2011 [13,17,31]

O STRESS E A PATOLOGIA DO CÓLON

A intensificação do ritmo de trabalho, a desertificação da paisagem e a virtualização da vida emocional convergem para criar um nível de solidão e desespero que é difícil de recusar e a que é difícil criar oposição de modo consciente (...).

Franco Berardi

A contribuição do stress psicológico para a fisiopatologia das doenças do cólon tem sido investigada em modelos preconizados por stress crónico neonatal e/ou stress crónico no adulto. De facto, os estudos com animais são fundamentais e base da revisão presente.

Os condicionamentos a stress psicológico que recorrem a regimes agudos, são de fácil extinção em animais, e a cronicidade torna-os mais aproximados da experiência humana, que tem contornos psicológicos e sociais mais complexos.[13,17]

A possibilidade de acompanhar animais sujeitos a stress desde o período neonatal, e depois na fase adulta, revela alterações decorrentes de cada momento de exposição ao stress. Foram encontradas perturbações em todo o eixo brain-gut que poderão contribuir para um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia funcional e inflamatória do cólon.

3.1 O stress psicológico e a patologia funcional do cólon

Unfortunately scientific progress has been so dramatic that the study of the disease overshadows the study of the patient... the clinician of today concentrates his endeavors on the search for something organically wrong; and if their best efforts are not rewarded, interest in the patient lags; he is simply labeled a neurotic ...

R.S. Boles

As doenças funcionais do cólon são patologias cujo diagnóstico se baseia em sintomas clínicos, com ausência de achados físicos. Englobam o síndrome de cólon irritável, distensão funcional, obstipação funcional, diarreia funcional, e o distúrbio funcional inespecífico do cólon. [41] Contemplam, em maior ou menor grau, sintomas como as alterações da motilidade e trânsito intestinal, da sensibilidade visceral, e meteorismo.[42]

Evidenciam-se alterações físicas decorrentes da exposição ao stress crónico psicológico que explicam dois dos principais sintomas da patologia funcional do cólon: a dismotilidade e a hiperalgesia visceral.

O stress crónico no início de vida parece provocar alterações em todos os níveis do eixo brain-gut que, na sua maioria, não são detectáveis em situações basais (sem stress). Durante a vida adulta, este stress neonatal condiciona para aumento de dismotilidade e hiperalgesia visceral quando sujeitos a agentes stressores. Se não sujeitos a stress neonatal prévio, e expostos a stress agudo ou crónico na vida adulta, manifestam respostas de stress menos exuberantes.

Estes achados põem em causa a denominação de patologias funcionais, cuja definição esta revisão contradiz, pelos achados físicos e histopatológicos que expõe.

3.1.1 Alterações da motilidade e trânsito intestinal por exposição a stress

As perturbações da motilidade e trânsito intestinal, com períodos variáveis de diarreia e/ou obstipação são sintomas habituais das patologias funcionais.[41] A resposta motora do cólon difere quanto ao tempo de exposição ao stress, e se há ou não adaptação.

A avaliação das alterações da motilidade do cólon por efeito de stress crónico faz-se de duas formas³: por meio de manometria, que avalia a actividade motora de todo o cólon; pela presença ou não de dejectões, nalguns estudos.

As variações estruturais, neuroendócrinas ou bioquímicas que decorrem da exposição a stress, e que provocam dismotilidade em animais, serão expostas de seguida obedecendo à topografia do eixo brain-gut: primeiro o sistema nervoso central, seguido das vias eferentes vagais e pélvicas, e finalmente o cólon.

Mecanismos centrais

Os mecanismos centrais para a dismotilidade cólica causada por stress referem-se a substâncias como o factor de libertação da corticotrofina (CRF), os glucocorticóides e a oxitocina, produzidas central ou periféricamente e relacionadas com a resposta de stress. Actuam por mecanismos de feedback em estruturas do sistema nervoso central que estimulam os impulsos motores para o cólon. Na figura 4 apresenta-se de forma elementar como as diversas substâncias influenciam a resposta motora do cólon. Assim, enquanto o CRF estimula a motilidade, os glucocorticóides e a oxitocina atenuam-na.

³ Alguns autores defendem que a presença ou ausência de dejectões não traduz a motilidade de todo o cólon e depende da presença de fezes no momento do stress. Por outro lado, os outros métodos de medição da motilidade do cólon podem significar um stress acrescido.[43]

Relativamente ao stress psicológico agudo, a motilidade do cólon aumenta transitoriamente, voltando imediatamente a valores basais após o estímulo de stress. [43-46,48] Como é de esperar, o CRF e os glucocorticóides circulantes aumentam.

Se por um lado, numa situação de stress agudo, o bloqueio dos receptores centrais do CRF (não dos periféricos), aboliu o aumento da motilidade. Por outro lado, na ausência de exposição ao stress agudo, verificou-se um aumento da motilidade quando administrado CRF a nível central; no entanto o bloqueio dos receptores CRF não aboliu a motilidade do cólon. Em conjunto com os restantes dados, o CRF e respectivos receptores centrais são o mecanismo principal de aumento de motilidade provocado por stress agudo, e esta substância não participa na motilidade cólica na sua ausência.[43-46,48]

Ao contrário do CRF, os receptores corticoides parecem ter um papel fundamental na diminuição da motilidade após o evento de stress agudo. Isto porque há um mecanismo de feedback negativo traduzido nos receptores da amígdala. Desta forma, os corticoides na amígdala abrandaram

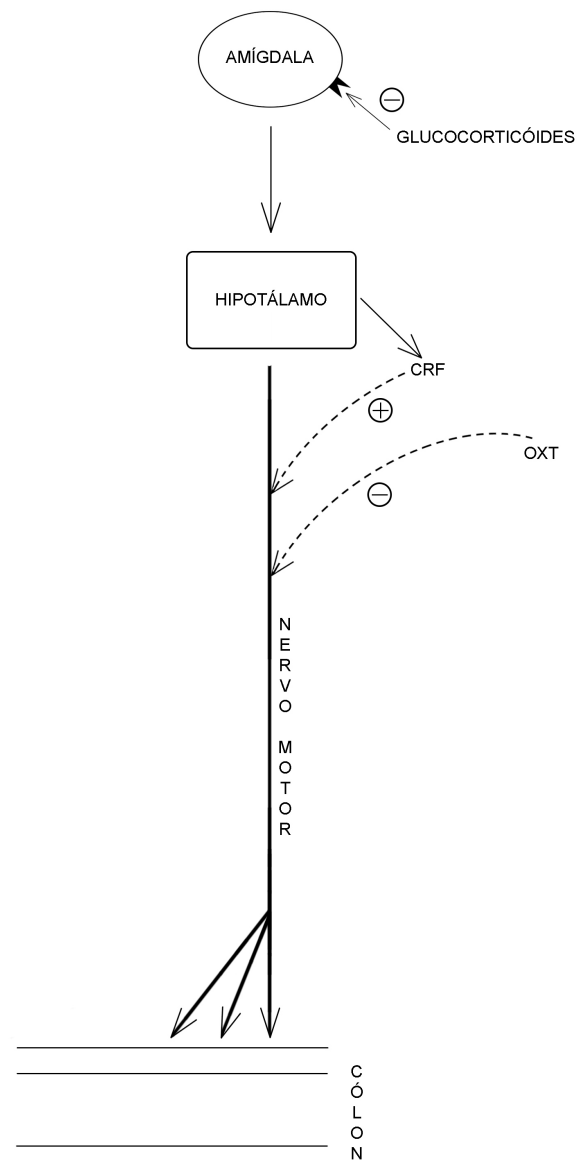


Figura 4. Mecanismos centrais de dismotilidade. CRF - factor de libertação da corticotrofina; OXT - oxitocina. Esquema original a partir dos textos referentes a este tema.

intensamente o trânsito cólico, e quando também presentes antagonistas, impedem a diminuição da motilidade após o stress agudo.[45]

A oxitocina, produzida na neurohipófise, por acção do gânglio óptico do hipotálamo, poderá também ser relevante na resposta motora do cólon ao stress. Sugere-se como papel protector da motilidade cólica uma vez que parece ter a capacidade de evitar a activação do stress no hipotálamo. Desta forma consegue diminuir significativamente os aumentos do CRF, dos glucocorticóides circulantes, e da motilidade que resulta da exposição ao stress agudo.[17]

Foi demonstrado que a oxitocina endógena tem um papel importante na protecção contra os efeitos do stress agudo na motilidade, que a administração de oxitocina exógena parece ter o mesmo efeito, e este efeito é mediado pelos receptores centrais da oxitocina e não periféricos.[47]

No stress crónico homotípico ou repetitivo, que possibilita adaptação, o CRF e a motilidade diminuem, em relação à situação aguda. Esta adaptação não tem como mecanismo uma diminuição da sensibilidade ao CRF, pois a administração central de CRF após a normalização da motilidade, provocou novamente um aumento da mesma para valores registados aquando do stress agudo. [44,46]

A oxitocina parece participar desta adaptação ao stress crónico homotípico, porque o seu aumento acompanha a diminuição do CRF. Este fenómeno não se verifica com stress heterotípico, em que o CRF e a motilidade continuam aumentados, e não há aumento da oxitocina. [43,44,46,47,49,50]

Vários dados sugerem que a oxitocina central está envolvida na normalização da motilidade que resulta da adaptação ao stress crónico homotípico. Portanto é provável que stress crónico homotípico aumente a expressão da oxitocina no hipotálamo, resultando numa atenuação da expressão do CRF e, como consequência, da actividade da via endócrina da resposta de stress.[44]

No caso do stress crónico de diferentes tipos, ou stress heterotípico, não se dá uma adaptação e a motilidade persiste aumentada, sendo mediada via CRF/receptores centrais de CRF, tal como no stress agudo.[44]

Mecanismos periféricos

Os mecanismos periféricos de dismotilidade do cólon incluem as alterações nas vias de inervação do cólon e no próprio cólon.

A inervação eferente do cólon, efectuada pelo nervo vago e pélvico, e plexo mientérico, um dos braços do eixo brain-gut, e veículo de impulsos motores que se originam no hipotálamo, em condições normais (**Figura 5**). Na presença mas também na ausência de stress, a ablação do nervo vago e dos nervos pélvicos aboliu totalmente o aumento de actividade no plexo mioentérico e consequentemente, da motilidade no cólon proximal e distal.[48,51]

Por outro lado, há aumento de motilidade com adrenalectomia, facto que poderá ilibar os glucocorticóides e catecolaminas no aumento de motilidade por

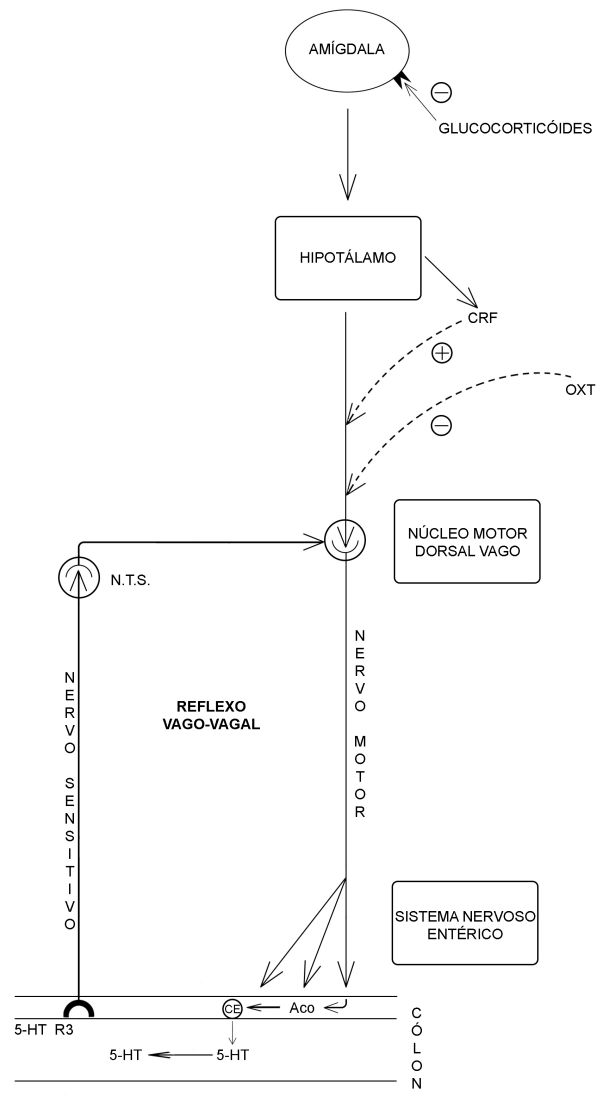


Figura 5. Reflexo vago-vagal: possível via periférica de aumento da motilidade por exposição a stress. CRF - factor de libertação da corticotrofina; OXT - oxitocina; Aco - acetilcolina; 5-HT - serotonina; 5-HT R3 - receptor de serotonina. Esquema original elaborado a partir dos textos.

stress agudo.[51]

Há pelo menos mais um factor que agrava a motilidade provocada tanto por stress agudo como por stress crónico: as células enterocromafinas (CE). Presentes em grande quantidade no cólon, libertam serotonina (5-HT) no lúmen em resposta a um stress agudo ou à administração central de CRF. Na administração intraluminal de 5-HT o cólon proximal acelerou significativamente a motilidade e a administração intraluminal de odansetron (antagonista dos receptores 5-HT R3) eliminou a motilidade em ratos sujeitos a stress agudo.[48,52] De facto, nas células enterocromafinas no cólon a serotonina por elas produzida actua nos receptores 5-HT R3 dos aferentes vagais desencadeando uma reacção vago-vagal com sinapse no núcleo motor dorsal do vago que reforça a motilidade do cólon.[48,53]

Algumas alterações do cólon poderão ser estruturais e permanentes, principalmente aquelas que se imprimem por exposição a agentes stressores no início de vida. Este facto ajudará a explicar porque alguns indivíduos desenvolvem dismotilidade dentro do espectro das doenças funcionais do cólon quando sujeitos a stress na vida adulta.

Assim, a exposição ao stress altera estruturalmente o músculo mioentérico no sentido da hipercontractibilidade: o stress neonatal por alterações duradouras no perfil protéico, e stress crónico heterotípico ou homotípico com outras alterações menos permanentes.[54,55]

Com stress crónico homotípico verificou-se que o número de canais de potássio em amostras de músculo longitudinal e circular do cólon estava aumentado. Sendo um canal que potencialmente relaxa o músculo mioentérico, poder-se-ia tratar de um mecanismo de adaptação.[58] Pelo contrário, com stress crónico heterotípico, dá-se o aumento dos canais de cálcio no músculo mioentérico, por acção da noradrenalina, sendo um mecanismo periférico de reforço da tendência para o aumento da motilidade.[56,57]

3.1.2 Hiperalgisia visceral por exposição a stress

O aumento da percepção da dor por parte do doente está ubiquamente presente nas doenças funcionais do cólon e constitui um dos sintomas que as caracteriza.[42] Trata-se de um processo complexo, que nem sempre se prende com o aumento do estímulo nociceptivo. Ainda que a nocicepção seja normalmente a causa de dor, não é nem necessária nem suficiente e muitas vezes não está relacionada de um modo linear com a consequente experiência subjectiva de dor.[58]

Considera-se a hiperalgisia visceral uma resposta exagerada para estímulos acima do limiar da dor, por oposição define-se alodinia como resposta de dor para estímulos abaixo do valor considerado nociceptivo.[41,62]

A percepção da dor é um processo dinâmico e plástico que é afectado por experiências sensoriais, emocionais e cognitivas. O processamento da dor visceral altera-se desde os nociceptores das vísceras, passando pela espinhal medula até ao cérebro. Contudo, os mecanismos envolvidos na transmissão na via ascendente do sinal da dor e percepção são ainda pouco claros, havendo inúmeros mecanismos de modulação do impulso sensitivo, que atenuam ou acentuam a percepção visceral.[62]

O stress psicológico crónico foi capaz de induzir hiperalgisia visceral, por resposta a distensão colorectal, em todos os artigos revistos. Tendo em conta a via nociceptiva, referiremos alterações verificadas desde a estrutura do cólon, até ao sistema nervoso central, provocadas por stress e que condicionam o aumento da percepção e hiperalgisia visceral.

Mecanismos periféricos

Na mucosa do cólon estão presentes os mastócitos, que poderão ser a ligação celular entre o cérebro e o cólon.[33,63] Estas células têm demonstrado importância para o estabelecimento de hiperalgesia visceral, uma vez que possuem, entre outros receptores, receptores CRF.

O local exacto onde o CRF exerce o aumento de percepção visceral não está estabelecido, mas pensa-se que o fará através dos seus receptores periféricos, que se encontram em

grande número no cólon[32], em particular na lâmina própria em proximidade à mucosa[32,61,63].

Os antagonistas dos receptores de CRF de acção periférica aboliram a hipersensibilidade visceral causada por stress crónico, não estando, no entanto, excluídos os receptores centrais. [32,64] O uso crónico de antagonistas de CRF não teve efeito significativo na hiperalgesia visceral em ratos não submetidos a stress, confirmando que a vias da dor visceral não são moduladas por CRF central e/ou periférico em condições basais, mas só durante e após a sensibilização do stress[61], isto é, os antagonistas dos receptores CRF não são analgésicos, mas apenas anti-hiperálgicos.

O stress neonatal de origem psicológica, iniciado no sistema nervoso central, via do CRF, provoca a desgranulação dos mastócitos no cólon. Com a desgranulação há a libertação do “nerve

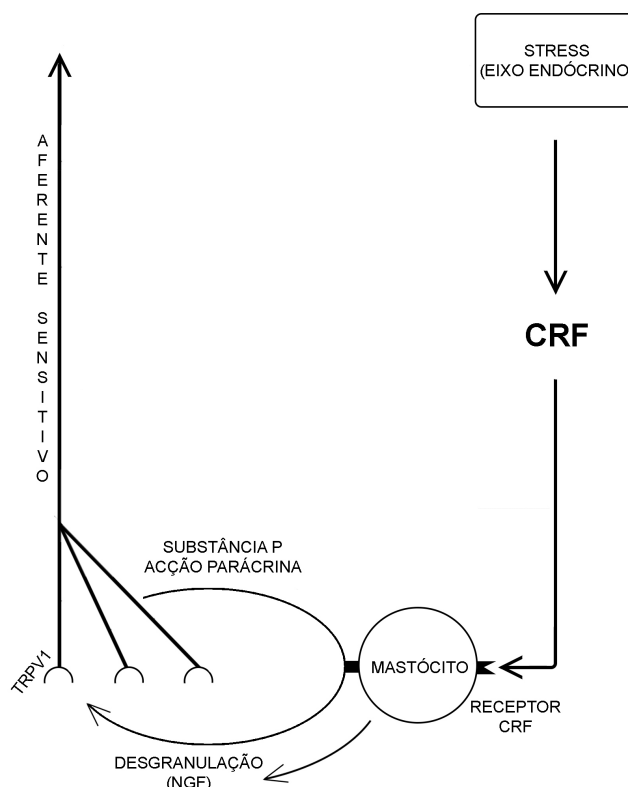


Figura 6. Mecanismos periféricos de aumento da hiperalgesia visceral. TRPV1 - *transient receptor potencial vanilloid 1*; Receptor CRF - Receptor de factor de libertação da corticotrofina; NGF - *Nerve growth factor*.

Esquema original elaborado a partir dos textos.

growth factor” (NGF) e subsequente activação dos receptores TRPV1⁴ nos aferentes sensitivos. Desta forma há aumento da transmissão de sinal nociceptivo de volta para o sistema nervoso central, isto é, trata-se de uma relação bidireccional entre o cérebro e o cólon (**Figura 6**).[33,36]

Os aferentes sensitivos, quando estimulados, têm a capacidade de libertar neurotransmissores, como a substância P, ao longo da via sensitiva, aumentando a transmissão do sinal nociceptivo.[58] Considerando o cólon em particular, esta acção parácrina promove inflamação neurogénica local que provoca vasodilatação local, desgranulação dos mastócitos, quimiotaxia de leucócitos e aumento da produção e libertação de mediadores inflamatórios.[36] Portanto, trata-se de um reflexo local que potencia ainda mais a acção do stress no cólon, em particular a acção do CRF nos mastócitos e estimulação da via sensitiva.

O modo como o stress agudo e o stress crónico provocam hiperalgesia visceral parece ser diferente. Enquanto que no primeiro reconhece-se que o anti-NGF (doxantrazol) inibe completamente a resposta hiperálgica, no segundo é apenas um dos factores entre outros.[33] Desta forma, a via CRF-mastócito é fundamental mas não é a única.

Mecanismos centrais

Ao longo da via sensitiva, outros factores influenciam a transmissão do impulso, por acção do stress (resumo na **Tabela 1**). Com antecedentes de stress crónico, há um aumento da actividade nas vias sensitivas no tronco cerebral e na medula lombosagrada, relativas ao cólon proximal (cego, cólon ascendente e metade do cólon transversal) e cólon distal (metade do cólon transversal, cólon descendente e sigmóide), respectivamente.[35]

⁴ A família dos receptores TRP, ou *transient receptor channels*, são receptores que participam na nocicepção e incluem os TRPV1, os TRPA1, e os TRPM8. São sensíveis à capsaicina/extrato de chili, mostarda, e mentol, respectivamente. [61]

Vários receptores e substâncias estão implicados neste aumento de actividade: os receptores neuroquinina 1 (NK1), os receptores de serotonina (5-HT R), os receptores TRPV1 e TRPA1, e a enzima cistatitina beta sintetase (CBS), entre outros.

Os receptores NK1 (neuroquinina) aumentam na espinhal medula por exposição a stress crónico e distensão colorectal nociceptiva. O que é importante realçar é o facto de não ser necessário dano tecidual para que estes receptores sejam activados. Isto é demonstrado pelo facto de o antagonista selectivo destes receptores ter abolido a hiperalgesia visceral independentemente se administrado central ou periféricamente.[60]

Outros receptores importantes na modulação da dor são os receptores de serotonina (5-HT R). Estes receptores estão presentes nos terminais centrais dos nervos aferentes sensitivos cólicos, ao nível do tronco cerebral. O stress psicológico, por influências corticolímbicas, activará vias serotoninérgicas descendentes amplificadoras

da dor, favorecendo o aumento da percepção da dor sem que seja necessário ou em concomitância com um estímulo sensitivo do cólon. Assim salienta-se o papel das vias serotoninérgicas centrais na hiperalgesia visceral provocada por stress.[35,60,67]

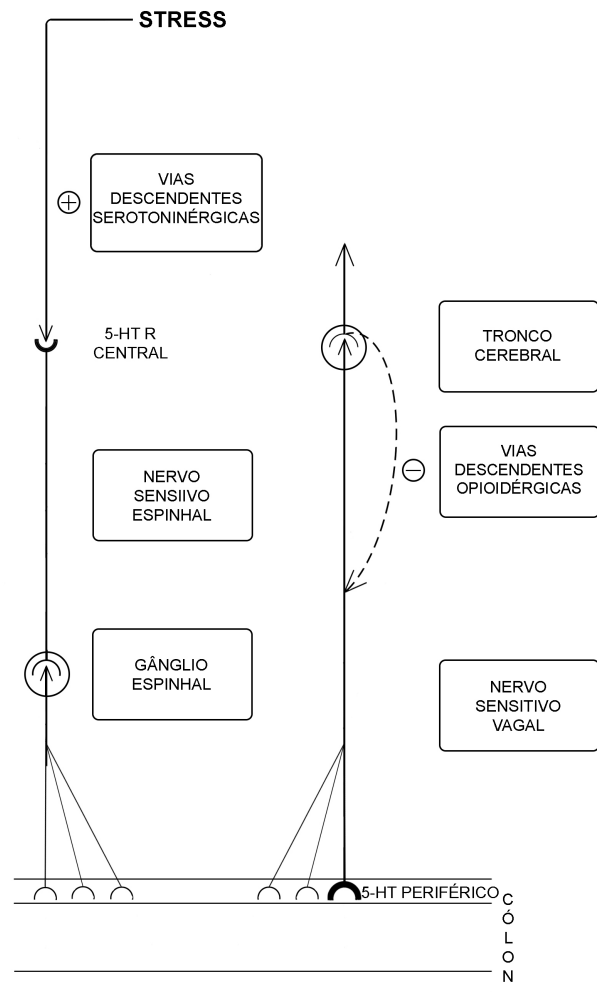


Figura 7. Funções de receptores de serotonina (5-HT) nos nervos sensitivos, conforme localização periférica ou central: receptores periféricos estimulam vias descendentes que atenuam a dor (opioide e noradrenérgicas); receptores de 5-HT centrais dos nervos espinhais estimulam vias descendentes amplificadoras da dor (serotoninérgicas).

Esquema original elaborado a partir dos textos.

Em oposição, as vias serotoninérgicas periféricas activam no tronco cerebral vias descendentes opióides e noradrenérgicas, atenuadoras da dor. Estas vias são activadas com ou sem antecedentes de stress. É possível que durante o stress psicológico prevaleçam as vias amplificadoras descendentes, em animais sujeitos a stress (*Figura 7*).[35,67]

Numa situação de stress crónico, a enzima CBS, e o seu produto de catálise (sulfato de hidrogénio (H₂S)) estão aumentados, e o modo como diminuem o limiar da dor parece estar relacionado com os canais de sódio.[68]

Também nos gânglios das raízes dorsais dos nervos espinhais se verificou, com exposição a stress crónico no adulto, um aumento dos receptores TRPV1 e TRPA1. Os níveis de proteínas destes receptores estavam aumentados depois da exposição ao evento de stress, e foram acompanhados pelo aumento da sensibilidade visceral a um estímulo mecânico (distensão colorectal).[69]

Alterações a longo prazo nas estruturas supraespinhais, que fazem o processamento nociceptivo e a modulação da informação, sofrem alterações com o stress, que condicionam a percepção visceral. De facto, estas estruturas vêem a sua actividade aumentada por exposição prévia a stress e estímulo doloroso; estas estruturas estão relacionadas com vias da percepção e integração (tálamo, córtices sensoriais e amígdala (via tálamo-córtico-amigdalóide)), memória (ínsula), e activação do stress (núcleo central da amígdala e hipotálamo). Desta forma conclui-se que o stress crónico condiciona alterações plásticas do sistema nervoso central no sentido da hiperactividade de centros relacionados com a parte afectiva da percepção, que acarretam a hiperalgesia.[59]

Outro aspecto modificado com stress crónico é uma menor activação da área pré-límbica do córtex pré-frontal (PrL/PFC). Em particular, enquanto que sem stress há uma modulação negativa córtico-límbica entre o PrL/PFC e a amígdala, esta inibição ou modulação está ausente ou diminuída em presença de stress. Estes dados indiciam que a perturbação da modulação da

actividade da amígdala por parte do córtex pré-frontal poderá ser um dos mecanismos centrais para a hiperalgesia visceral mediada por stress.[68]

Ainda na amígdala, os receptores de glucocorticóides participam no estabelecimento da hiperalgesia visceral e o seu antagonismo, no stress crónico mas não no agudo, evitou o estabelecimento de hiperalgesia visceral. Ou seja, os mecanismos de feedback negativo que se estabelecem entre os glucocorticóides e seus receptores na amígdala são diferentes para stress agudo e crónico, e a hipersensibilidade visceral e a motilidade têm respostas diferentes a este sistema.[65]

Localização	Alteração induzida por stress	Acção/comentário
Gânglios dorsais dos nervos espinhais	Aumento dos receptores TRPV1,TRPA1	Aumento da actividade nervosa.
Vias aferentes sensitivas espinhais	Aumento da enzima CBS e H ₂ S	Aumento da actividade nervosa; o mecanismo será por aumento dos canais de sódio e das correntes de sódio, e assim da excitabilidade.
Terminais centrais das vias aferentes	Aumento dos receptores 5-HT	Aumento da actividade nervosa; o stress poderá activar vias serotoninérgicas descendentes que actuam nestes receptores e potenciam a percepção visceral.
Córtex do cíngulo Amígdala Tálamo	Aumento da actividade	Aumento da actividade; nestas estruturas projectam-se vias sensitivas aferentes e as mesmas fazem parte da via tálamo-córtico-amigdalóide, que participa na percepção e integração da informação.
Amígdala	Aumento da actividade; aumento dos receptores de glucocorticóides	Os glucocorticóides contribuem para o estabelecimento da hiperalgesia visceral com stress crónico, mas não com stress agudo.
Área pré-límbica do córtex pré-frontal	Diminuição da actividade	Diminuição da modulação córtico-límbica entre esta estrutura e a amígdala; resulta num aumento da actividade da amígdala e activação do stress.

Tabela 1. Resumo das alterações centrais provocadas por stress psicológico que condicionam a hiperalgesia visceral.

3.2 O Stress psicológico e a patologia inflamatória do cólon

É preciso se espantar, se indignar e se contagiar, só assim é possível mudar a realidade.

Nise da Silveira

A doença inflamatória intestinal é uma doença crónica progressiva com períodos de quiescência e períodos de agudização, que afecta o tubo digestivo. Compreende duas entidades, a colite ulcerosa e a doença de Crohn. A colite ulcerosa é caracterizada por inflamação e ulcerações na mucosa e submucosa do cólon. Na doença de Crohn, a inflamação é tendencialmente transmural, pode afectar todo o tubo digestivo, sendo mais frequente a localização das lesões no íleon terminal e cólon.[72] A etiologia é desconhecida, tendo sido identificadas susceptibilidades genéticas que poderão interagir com factores ambientais como o stress para o estabelecimento e progressão da doença.[73]

Neste capítulo revê-se o modo como o stress psicológico poderá contribuir para a inflamação do cólon.

Para avaliação da inflamação no cólon provocada por stress psicológico, são considerados vários parâmetros: alterações estruturais e infiltrado inflamatório. Por um lado as alterações estruturais do cólon e da membrana mucosa que pressupõem comprometimento da mesma, evento chave na inflamação.[74,75] Por outro lado considerou-se, a presença de infiltrado inflamatório. [74,76] Além desta avaliação quantitativa, a infiltração inflamatória da parede[77] e dos gânglios mesentéricos[75,78] é caracterizada qualitativamente, e é avaliada funcionalmente a capacidade de resposta imunológica dos gânglios mesentéricos face a antígenos específicos.[76]

Numa parte dos artigos revistos, o stress foi capaz de provocar inflamação por si só. [76,79,80,82] Nos restantes, o stress não provocou inflamação sem que estivesse presente um

insulto inflamatório. Nestes casos, predispõem sempre a uma reacção inflamatória mais exacerbada e a um dano histológico maior.[75,76,78,81] Quando ratos com inflamação quiescente ou resolvida do cólon foram sujeitos a stress crónico, este foi capaz de reactivar a inflamação, sem estímulos inflamatórios adicionais[77,83], ou com doses que se mostraram inócuas quando administradas a ratos sem antecedentes de stress psicológico crónico.

O stress psicológico parece contribuir para estas alterações que poderão ser responsáveis pela instalação da inflamação[76,79,84,85], ou pela exacerbção ou recidiva de uma inflamação da parede do cólon[74,75,78,81].

3.2.1 Stress e inflamação do cólon

O modo como o stress psicológico crónico participa na fisiopatologia da inflamação cólica parece relacionar-se fundamentalmente com as seguintes alterações em maior ou menor grau: perturbações da função de barreira da parede do cólon[76,79,84,85], alterações da função imunitária local[76,77], e disbiose e translocação[78] da flora intestinal (**Figura 8**).

Perturbações da função barreira do cólon

A barreira que se estabelece entre o lúmen do cólon e o meio interno é de extrema importância para a homeostasia. Esta barreira é constituída por epitélio colunar simples, cuja integridade deve estar intacta para que a barreira seja eficaz. Outro constituinte importante da barreira é o revestimento por uma camada mucinosa, produzida por células epiteliais especializadas (goblet cells). Este muco protege o epitélio contra agressões físicas e químicas, além de se opor à passagem de microorganismos patogénicos. A barreira é selectivamente permeável, e a passagem de substâncias faz-se por transcitose (um meio de transportar selectivamente moléculas do lúmen para

o interior da célula e depois para o meio interno e vice-versa) e/ou de um modo paracelular, entre as células do epitélio.[87] Morfológicamente, está organizado em criptas.[86]

A exposição a stress psicológico crónico diminui a renovação celular das células epiteliais da mucosa do cólon[76] e causa desaparecimento focal das criptas[82], diminui o número de goblet cells e consequentemente o muco protector[76], expondo o epitélio à flora microbiana e a substâncias contidas no lúmen. Como a passagem de antigénios para a mucosa está associada a inflamação da mesma, a implicação do stress psicológico neste fenómeno poderá contribuir para a compreensão da patologia da

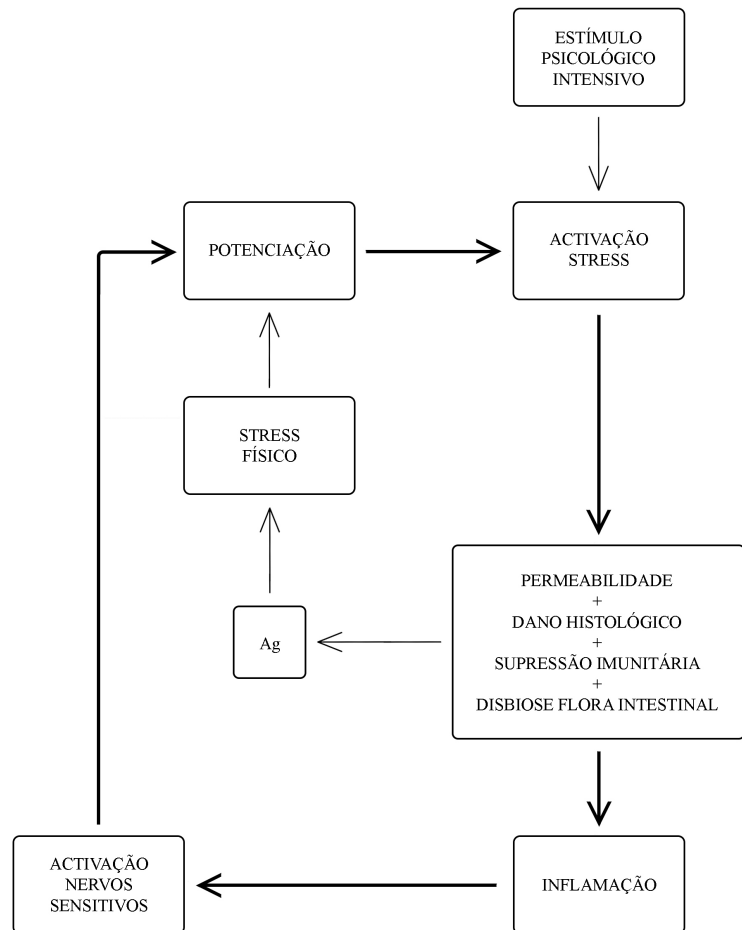


Figura 8: Mecanismos das perturbações do eixo brain-gut por acção do stress e inflamação do cólon. Ag - antigénio. Esquema original elaborado a partir dos textos.

inflamação na doença inflamatória intestinal.[85] A adrenalectomia prévia preveniu o dano histológico induzido por stress crónico psicológico, relacionando deste modo as hormonas produzidas pela glândula suprarrenal com a ocorrência de dano histológico.[82]

No stress psicológico crónico verifica-se um aumento da permeabilidade da mucosa do cólon.[76,79,84,85] Num estudo efectuado com humanos, a exposição a CRF de amostras de cólon de voluntários saudáveis houve a confirmação do aumento da permeabilidade transcelular e

inflamação local. Estes resultados indicam que o stress psicológico, através do mediador neuroendócrino CRF, estimula os mastócitos cólicos por meio dos seus receptores CRF R1 e CRF R2. Estes eventos levam a um aumento de permeabilidade macromolecular e inflamação local.[90] Noutro estudo mas em animais, a administração local de CRF *in vivo* provocou também aumento da permeabilidade transcelular. Este aumento não se verificou em ratos sem mastócitos, confirmando o papel dos mastócitos e dos seus receptores CRF R1 e CRF R2 no aumento de permeabilidade provocado por stress psicológico.[84]

A permeabilidade paracelular parece também ser afectada por exposição a stress psicológico crónico, verificando-se um aumento da permeabilidade paracelular em ratos[84] e humanos[85]. Por exposição a CRF, de amostras de cólon humano, a permeabilidade paracelular não foi afectada pela exposição a CRF nem por nenhum dos tratamentos, nomeadamente o antagonistas selectivos ou não selectivos dos receptores de CRF.[85] Já nos testes *in vivo* em ratos, tanto a permeabilidade paracelular, como a transcelular aumentou com a exposição a CRF. Estes resultados são inconclusivos e poderá haver outros factores em causa quanto à permeabilidade paracelular mas, seja qual for o tipo de receptor ou substância implicada, é seguro dizer que tanto o CRF como os mastócitos estão envolvidos no aumento de permeabilidade da mucosa do cólon.

Para que as alterações na função barreira progridam para instalação de uma inflamação da parede do cólon, o sistema imunitário local tem de ser de algum modo permissivo.

Alterações do sistema imunitário

Além das alterações da barreira mucosa, as alterações do sistema imunitário são essenciais para que se criem as condições para a inflamação da mucosa. A exposição ao stress psicológico parece favorecer estas condições.

Durante as primeiras horas de exposição a stress crónico intensivo (seguido) em animais, verificou-se uma supressão profunda da função imunitária no cólon. Em particular, nas primeiras horas de stress crónico o número de macrófagos, de células dendríticas, de células T e de células T helper estava diminuído nos tecidos do cólon, comparados com animais não sujeitos a stress. Além da diminuição em número, foi demonstrada *in vitro* uma supressão funcional, com diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias Th1, e anti-inflamatórias IL-10, nas células mononucleares da lâmina própria, em resposta à estimulação por anti-CD3 + IL-2 (imunidade adquirida), mas não por elementos de DNA bacteriano (imunidade inata).[87].[76]

Em resumo verifica-se uma supressão do sistema imunitário em geral. Por estimulação com DNA bacteriano dá-se uma resposta adequada em ratos com e sem stress, isto é, a imunidade inata em ratos sujeitos a stress é comparável a ratos sem stress. Pelo contrário, a resposta a anti-CD3+ IL-2 está diminuída durante as primeiras horas de stress crónico intensivo, o que parece indicar uma deficiência da imunidade adquirida.[76]

Os autores sugerem que a supressão do sistema imunitário local durante a fase inicial de stress crónico poderá estar relacionada com o aumento de glucocorticóides no mesmo período. A adrenalectomia prévia à exposição a stress preveniu completamente ou parcialmente esta supressão, indicando que as hormonas adrenais mediarão este efeito inicial no sistema imunitário local. [76,82]

De facto, no mesmo período, isto é, durante a primeira fase do stress crónico, e com maior ou menor duração, dependendo dos protocolos de stress, há um aumento muito significativo dos glucocorticóides circulantes, manifestação da activação do eixo endócrino por stress psicológico, e que poderá ser responsável pela supressão local do sistema imunitário.[76,80,82]

À medida que a exposição ao stress psicológico se vai prolongando, dá-se uma modificação no perfil neuroendócrino, com diminuição dos glucocorticóides circulantes, aumento do tamanho das glândulas suprarrenais e resistência à ACTH. De facto, *in vitro*, as glândulas suprarrenais de

animais expostos previamente a stress crónico responderam mais fracamente à exposição a ACTH, com menor produção de glucocorticóides.[86,87] No final do stress crónico há também uma resistência periférica aos glucocorticóides.[82]

No final do protocolo de stress verificou-se uma infiltração neutrofilica na mucosa cólica, evidenciada pelo aumento da actividade da mieloperoxidase, e uma activação dos mastócitos da mucosa[80], e esta última alteração, como evidenciado anteriormente, contribui para a alteração da permeabilidade, além de contribuir para a inflamação neurogénica, por acção parácrina dos terminais cólicos aferentes.

Assim, estes autores defendem que um sistema imunitário inicialmente suprimido por efeito dos glucocorticóides produzidos em grande quantidade na fase inicial, diminuem progressivamente, permitindo inflamação local.[76,82]

Um sistema imune e uma barreira epitelial intactos são essenciais para o controlo da flora comensal e os efeitos deletérios do stress em ambos os sistemas poderão explicar alterações na flora intestinal.[76]

Alterações da flora intestinal

Durante as primeiras fases de stress psicológico há proliferação e/ou alteração da composição, além de adesão e translocação da flora intestinal.[76,85]

O aumento da permeabilidade que é verificado por exposição a stress psicológico crónico, além das consequências locais de passagem de antigénios (estimulando a inflamação local), parece ter um efeito à distância de feedback positivo no eixo endócrino. Será talvez mais uma evidência da ligação bidireccional do eixo brain-gut.

O comprometimento da barreira mucosa por: dano histológico, decréscimo da produção de IgA, aumento da transcitose e da permeabilidade paracelular, alterações do sistema imunitário local,

disbiose da flora comensal (com adesão e translocação bacterianas), e a transdução de sinais inflamatórios do cólon para o cérebro (com feedback positivo do eixo endócrino), são factores que convergem para o estabelecimento de inflamação da mucosa, por exposição a stress psicológico crónico. Desta forma, com a inflamação local, os aferentes sensitivos no cólon são estimulados e na sua terminação central produzem neuroinflamação.[79]

Aponta-se a neuroinflamação central como o modo como as alterações da flora intestinal conseguem alcançar o sistema nervoso central [79].

As alterações da flora intestinal parecem ser igualmente importantes para que se desenvolva a colite. A antibioterapia foi capaz de prevenir completamente o desenvolvimento de inflamação local e conseqüentemente colite provocada por stress psicológico crónico.[76]

Nem sempre o stress crónico consegue induzir inflamação sem um agente físico coadjuvante, mas potencia a expressão de susceptibilidades genéticas, e/ou estabelece condições para uma maior susceptibilidade a agentes externos.

3.2.2 Stress e susceptibilidade à inflamação

Nos capítulos revistos anteriormente, o stress foi capaz, por si só, de provocar inflamação. Neste capítulo evidenciam-se estudos em que a inflamação só ocorreu com insulto inflamatório, e o stress exacerbou a reacção inflamatória, ou reactivou a inflamação quiescente.[74,77]

A diferença no tempo de duração e na intensidade dos protocolos de stress poderão explicar a diferença significativa de estudo para estudo.[77] Poderá depender também do modelo de stress utilizado.

No caso de stress neonatal, as alterações são mais estruturais e duradouras predispondo a uma reacção mais exacerbada perante um evento de stress em fases posteriores da vida. Além disso

afectam o sistema de referência emocional aumentando assim a probabilidade de interpretação de um evento como stressante e de reactivação do stress.

Estes dados vêm indicar mais uma vez que a exposição a stress ao longo da vida tem um efeito cumulativo no dano ou na vulnerabilidade do cólon a agressão.

Sem antecedentes de stress neonatal, e sujeitos a stress crónico intermitente e não contínuo, o dano histológico e a infiltração inflamatória eram comparáveis à ausência de stress. No entanto, perante um insulto inflamatório com DSS⁵, apresentaram um elevado dano histológico e maior infiltração da parede do cólon.[81]

O modo como stress crónico prévio agrava uma inflamação ou provoca recidiva não é claro.
[83]

O que se observou é que quando existem antecedentes de stress crónico, a reacção anti-inflamatória inicial proporcionada pelo aumento dos glucocorticóides tarda em estabelecer-se, isto é, uma resposta que normalmente aconteceria a uma agressão inflamatória fica retardada.[78,81] A causa deste atraso de reacção parece estar relacionada com a glândula suprarrenal, que com o stress crónico fica resistente à ACTH, com menor produção de glucocorticóides, e por outro lado, evidência de resistência periférica ao glucocorticóides. Não foi encontrada alteração da concentração de ACTH nem de CRF no hipotálamo, o que parece excluir o eixo endócrino a montante da glândula suprarrenal no atraso da produção e diminuição dos glucocorticóides.[81,82]

Em suma, o stress psicológico crónico é um antecedente importante a considerar na patologia inflamatória intestinal, uma vez que provoca inflamação por si só ou reactiva uma inflamação resolvida e ainda susceptibiliza para insulto físico.

⁵ DSS ou *dextran sulfate sodium*, é usado na colite experimental induzida.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

It is highly dishonorable for a Reasonable Soul to live in so Divinely built a Mansion as the Body she resides in, altogether unacquainted with the exquisite structure of it.

Robert Boyle

Ao mesmo tempo que se fazia avançar o pensamento sobre a relação entre o ambiente e o corpo, que culminou no conceito de stress, imaginava-se a relação entre a mente e o tubo digestivo digestivo. No início, consideravam-na apenas num sentido: só a doença gastrointestinal condicionava somatopsíquismo⁶. Mais tarde prevaleceu o contrário: certas doenças gastrointestinais como psicossomáticas. Com o avanço das neurociências foi encarada a bidireccionalidade entre o sistema nervoso e o tracto gastrointestinal, entre pensamentos e emoções, e vísceras.[29]

Estes avanços das neurociências não atenuam a dificuldade do estudo do stress em humanos. É necessária uma história pregressa da exposição ao stress para aferir os danos acumulados ao longo da vida. O Homem e as imensas variáveis da experiência humana dificultam a avaliação do real contributo do stress para a fisiopatologia. Essas variáveis iniciam-se com predisposição genética continuam por alterações epigenéticas adquiridas passando por recursos de coping.

Nos humanos, para avaliação do stress, isto é, aferir a possibilidade de exposição a eventos stressantes e de activação da reacção de stress, são utilizadas várias metodologias. São métodos indirectos que incluem, por um lado, questionários sobre a percepção do stress e/ou acontecimentos de vida major ou minor[88], e por outro, estudos imagiológicos funcionais para detecção de activação de determinadas áreas cerebrais.[89] Fazem a correlação entre mente e corpo, e

⁶ Psicossomático, relativo àquilo em que o factor psíquico modifica o estado corporal. Somatopsíquico, relativo àquilo em que o factor corporal modifica o estado psíquico.

normalmente estão de acordo com os estudos animais, mas a sua correlação inequívoca com determinada patologia é limitada.

Para a revisão presente, que quis evidenciar danos físicos no cólon causados por stress de origem psicológica, os estudos com animais foram essenciais, pelos motivos enunciados atrás. Foram encontradas várias alterações ao nível de todo o eixo brain-gut por exposição a stress, que parecem estar relacionadas com a fisiopatologia das doenças do cólon.

Assim, os antecedentes de stress neonatal condicionam o sistema nervoso central, em especial as áreas relacionadas com a percepção sensorial e sensível, acomodação de memórias e início da resposta de stress, a um aumento de actividade. Além disso, mecanismos que normalmente estão presentes quando não há antecedentes de stress, como a modulação córtico-límbica, estão inibidos.

As vias motoras não evidenciaram alterações estruturais. Apesar disso, sofreram mais activação com antecedentes de stress neonatal e perante um stress na vida adulta. O cólon, sob as mesmas condições de stress, exibiu alterações no perfil protéico do músculo mioentérico que o condicionaram, independentemente dos impulsos motores, para a hipercontractibilidade.

Pelo contrário, nas vias sensitivas do cólon foram evidenciadas alterações, nomeadamente receptores de membrana e enzimas que condicionaram para uma maior excitabilidade dos nervos sensitivos, quando houve antecedentes de stress neonatal e perante um estímulo doloroso em idade adulta. Nalguns protocolos, aconteceu mesmo na ausência de estímulo doloroso, em condições basais, o que mostra uma propensão para a hiperalgesia visceral.

No cólon, além de alterações musculares referidas anteriormente, e no caso de um protocolo de stress com maior duração e intensidade, verificou-se dano histológico, aumento da permeabilidade paracelular e por transcitose, maior produção de citocinas pró-inflamatórias, e disbiose da flora intestinal, com adesão e translocação desta. Estes aspectos, em conjunto com um sistema imunitário suprimido nas fases iniciais de stress, quando intensivo, provocou inflamação

por si só do cólon. No caso de protocolos de stress menos intensivos, sendo acompanhado por um insulto inflamatório, a reacção inflamatória foi mais intensa, e o dano histológico mais significativo.

Desta forma, é possível estabelecer uma relação causal entre a exposição a stress psicológico e as alterações encontradas no eixo brain-gut.

A hiperalgesia visceral e a dismotilidade são dois sintomas associados a doenças funcionais do cólon, como o síndrome de cólon irritável. Por definição, estas doenças incorrem em sintomas mais ou menos importantes mas não é possível encontrar nenhuma evidência física. As que foram apresentadas nesta revisão, por exposição a stress psicológico, que condicionaram a presença objectiva destes sintomas, põe em causa a própria definição das doenças funcionais, pelo menos as associadas a estes sintomas.

No capítulo da inflamação do cólon causada por stress, em todos os protocolos intensivos e de longa duração verificou-se inflamação e dano histológico compatível com o que acontece na doença inflamatória intestinal. Portanto, o stress psicológico foi capaz por si só, de provocar uma inflamação da parede do cólon, ou provocou susceptibilidade a inflamação. De realçar que em quase todos os protocolos de stress, ao final de algum tempo, foi possível a resolução inflamatória, mas não a tendência para a inflamação. Estes achados assemelham-se ao carácter recidivante característico da doença inflamatória intestinal nos humanos.

Estas evidências propõem um elo de ligação etiológico entre o stress psicológico e a patologia do cólon.

O que fazer com este conhecimento? O ambiente e a sociedade podem causar stress. O stress, paulatinamente, consegue modificar o corpo, ao ponto de talvez causar doença. Mas não estará o stress fora do âmbito da medicina, se a sua origem inclui todas as variáveis que influenciam o ser humano a poder sofrer de stress?

No final da década de 70 do século XX, em clara reacção e contestação ao modelo biomédico, reducionista e dualista vigente, Engel propôs uma nova abordagem e visão à medicina, dita mais holística por englobar uma componente psicológica e outra social, que deveriam ser tidas em conta e contempladas no acto médico. Chamou-lhe modelo biopsicosocial.[2] Na verdade, parte das mesmas permissas que o modelo biomédico, ao tripartir o ser humano nas suas componentes intrinsecamente ligadas e indissociáveis. Estamos em crer que o modelo vigente, o biomédico, não carece de um componente psicológico ou social. Não pode é ignorar que estes componentes, psicológico ou social, quando perniciosos, são etiologias que devem ser consideradas e activamente prevenidas.[90] Ainda sobre este tema, sublinhamos algumas considerações d'O Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida de 2012 que dizia: “a concepção da OMS [da definição de saúde - “bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença” (OMS, 1948)] expande, no nosso entender de forma errada, a noção de saúde para incluir quase todo o bem-estar, impedindo o estabelecimento de fronteiras e, conseqüentemente, bloqueando ou dificultando a possibilidade de estabelecer limites quando estes são imperiosos. De facto, num ambiente de dificuldades económicas, um possível entendimento, de características mais igualitaristas, sobre o objetivo da equidade em saúde é o de devermos procurar que todas as pessoas sejam saudáveis. Deste modo, perseguir a igualdade significa um “nivelamento por cima” — tentando transformar todos aqueles que não são saudáveis em pessoas saudáveis.”[91] Ora, a influência da sociedade e da mente não se materializam sob a forma de uma doença em particular ou num sistema em particular, e muitas vezes é impossível objectivar os seus efeitos até que é demasiado tarde e outros factores já tenham entrado na equação da etiologia. Uma neurofisiologia intacta não quer dizer que não haja já uma tendência para perceber eventos comuns como stressantes, assim como um cólon macroscopicamente intacto não invalida que não esteja já em curso uma modificação da sua fisiologia operada pela exposição a stress crónico. Este parecer situa as intervenções na saúde num

contexto de crise económica num cenário de emergência, que será o único cenário em que o bem-estar mental e social não são prioritários. Acima de tudo nega evidências científicas aqui revistas.

Sabemos que todos os indivíduos passam por situações traumáticas, mais ou menos frequentes. De acordo com o status syndrome, de Michael Marmot[92], a probabilidade de que isso aconteça e resulte em patologia é maior quanto mais baixo for o estrato social e o controlo sobre a própria vida. Assim, perante as mesmas situações, os mesmos estímulos, a que um grupo de indivíduos seja sujeito, alguns perecerão mais rápido também porque foram expostos a mais eventos de stress. O stress neonatal, como aqui revisto, é uma forma particularmente perniciosa de stress. É imperioso reconhecer a influência do stress na área médica, perceber como se pode detectar, e a melhor forma de o mitigar, porque, como foi evidenciado, tem consequências fisiopatológicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Arendt, H. (2001). “A Condição Humana.” Relógio d’Água Editores.
2. Engel, G. (1977). “The need for a new medical model: a challenge for biomedicine.” *Science, New Series*, Vol. 196, No. 4286, 129-136.
3. Gross, C. (1998). “Claude Bernard and the constancy of the internal environment.” *The neuroscientist*, vol. 4, No. 5.
4. Cannon, W. (1929). “Organization for physiological homeostasis.” *Physiological reviews*, Vol. IX, No. 3.
5. Selye, H. The Nature of Stress; <http://www.icnr.com/articles/the-nature-of-stress.html>.
6. Selye, H. (1976). Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions.
7. Sterling, P. (2004). “Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics, in *Allostasis, homeostasis, and the cost of adaptation*.” Cambridge University Press.
8. McEwen, B. (1993). “Stress and the individual.” *Arch Intern Med*, Vol. 153.
9. McEwen, B. et al. (2012), “Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenic regulation as a consequence of stress.” *Neuropharmacology*, 62(1): 3-12.
10. Damásio, A. (2005). “O Erro de Descartes: Emoção, Razão e Cérebro Humano.” Publicações Europa-América, 24ª edição.
11. Schwar, J. (2011). “The Immune System and the Developing Brain.” *Colloquium Series on The Developing Brain*.

12. McEwen, B. S. (2012). "Brain on stress: how the social environment gets under the skin." Proc Natl Acad Sci U S A 109 Suppl 2: 17180-17185.
13. Ledoux, J. E. and J. Muller (1997). "Emotional memory and psychopathology." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352(1362): 1719-1726.
14. SAH, P. et al (2003). "The Amigdaloid Complex: Anatomy and Physiology." Physiol Revu, vol 83. Retirado em 22 de Outubro 2014 de www.prv.org.
15. Seaward, B.L. (2006). "Managing stress, Chapter 2: Physiology of stress.", Jones and Bartlett Publishers, Inc. https://www.jblearning.com/samples/0763740411/Ch%202_Seaward_Managing%20Stress_5e.pdf.
16. Myers, B., Mcklveen, J. M., Herman, J. P. (2014). "Neural regulation of the stress response: The many faces of feedback." Cell Mol Neurobiol.
17. Everly, G.S., Lating, J.M. (2013). "A Clinical Guide to the Treatment of the human stress response, chapter 1: The concept of stress," Springer Science+Business Media New York.
18. Sterling, P. (2004). "Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics." in "Allostasis, homeostasis, and the cost of adaptation." Cambridge University Press.
19. McEwen, B. (1993). "Stress and the individual." Arch Intern Med, Vol. 153.
20. Bülbül, M. et al (2012) "Impaired adaptation of gastrointestinal motility following chronic stress in maternally separated rats." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 302: G702–G711.
21. Herman, J. P. (2013). "Neural control of chronic stress adaptation." Frontiers in Behavioral Neuroscience, 7, 61. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00061>.
22. (igual a 27) Marshall et al. (1998) in Segerstrom, S., Miller, M. (2004) "Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta- Analytic Study of 30 Years of Inquiry." Psychol Bull., 130 (4): 601–630.

23. Schwarzer, R., Schulz, U. (2013) “The role of stressful life events” Stressful Life Events, https://www.researchgate.net/publication/253697724_THE_ROLE_OF_STRESSFUL_LIFE_EVENTS.
24. Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E. L., & Gotlib, I. H. (2010). “Neural correlates of rumination in depression”. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 10(4), 470–478. <http://doi.org/10.3758/CABN.10.4.470>.
25. Vyas, S. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration; Neural Plasticity Volume 2016, Article ID 6391686, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6391686>.
26. Myers, B., McKlveen, J. M., & Herman, J. P. (2012). Neural regulation of the stress response: The many faces of feedback. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 10.1007/s10571–012–9801–y. Advance online publication. <http://doi.org/10.1007/s10571-012-9801-y>.
27. Yee and Mulvihill (1995). “Neuroendocrine Disorders of the Gut.” *WJM*, Vol163, No.5.
28. Damásio, A. (2010). “O Livro da Consciência: A Construção do Cérebro Consciente.” Circulo de Leitores.
29. Oudenhove, L. V., Vandenberghe, J., Demyttenaere, K., Tack, J. (2010). “Psychosocial Factors, Psychiatric Illness and Functional Gastrointestinal Disorders: A Historical Perspective” *Digestion*, 82:201–210.
30. Konturek, P.C., T. Brzozowski, T., Konturek, S.J.. (2011). “Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options” *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62,6,591-599.
31. Szmulowicz, U. M., Hull, T. L. (2014). *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery: Second Edition*; chapter 2 Colonic Physiology, Second Edition.

32. O'Malley, D et al.; Alterations in colonic corticotropin-releasing factor receptors in the maternally separated rat model of irritable bowel syndrome: differential effects of acute psychological and physical stressors. ; *Peptides*. 2010 Apr; 31(4):662-70.
33. Wijngaard, R.M. et al. (2009). "Essential role for TRPV1 in stress-induced (mast cell-dependent) colonic hypersensitivity in maternally separated rats." *Neurogastroenterol Motil.*, 21 (10):1107-e94.
34. Reber, S. O., Peters, S., Slattery, D. A., Hofmann, C., Schölmerich, J., Neumann, I. D., et al. (2011). "Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis." *Brain, Behavior, and Immunity*, 25:1153–1161.
35. Ren, T-H et al. (2007). "Effects of neonatal maternal separation on neurochemical and sensory response to colonic distension in a rat model of irritable bowel syndrome." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* , 292: G849 –G856.
36. Chen, J. H. et al (2009). "Sensory denervation reduces visceral hypersensitivity in adult rats exposed to chronic unpredictable stress: evidences of neurogenic inflammation." *Dig Dis Sci.*, 54(9):1884-91.
37. Ait-Belgnaoui, A. et al. (2012). "Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats." *Psychoneuroendocrinology* 37:1885-1895.
38. Damásio, A. (2010). "O Livro da Consciência: A Construção do Cérebro Consciente." *Círculo de Leitores*.
39. Blanchard, R., Blanchard, J. M., Fellous, F.S., Guimarães, W., Irwin, J.E., LeDoux, et al. (2001). "The brain decade in debate: III. Neurobiology of emotion." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 34: 283-293.

40. Roozendaal, B. S., McEwen, Chattarji, S. (2009). "Stress, memory and the amygdala." *Nature Reviews Neuroscience* 10, 423-433.
41. Passos, M. C. F., Ramos, A. F. P. (2011) "Gastroenterologia: da Patogenia à Prática Clínica; Patogenia dos distúrbios gastrointestinais funcionais; http://www.fbg.org.br/arquivos/20071026154222cap1_oqa4vp.pdf.
42. Drossman, D; The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process; *Gastroenterology* 2006;130:1377–1390.
43. Babygirija, R., et al. (2011). "Sustained acceleration of colonic transit following chronic homotypic stress in oxytocin knockout mice." *Neurosci Lett* 495(1): 77-81.
44. Yoshimoto, S., et al. (2012). "Hypothalamic circuit regulating colonic transit following chronic stress in rats." *Stress* 15(2): 227-236.
45. Venkova, K., et al. (2010). "Exposure of the amygdala to elevated levels of corticosterone alters colonic motility in response to acute psychological stress." *Neuropharmacology* 58(7): 1161-1167.
46. Masere, C., et al. (2009). "Chronic restraint stress has no more stimulatory effects on colonic motility in rats." *Neurosci Lett* 453(3): 147-150.
47. Matsunaga, M. et al.; Inibitory effect of oxytcin on accelerated motility induced by water-avoidance stress in rats; *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21, 856-e59.
48. Nakade, Y. et al.; Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor and peripheral 5-HT3 receptors in conscious rats; *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292: G1037–G1044, 2007.
49. Ataka, K., et al. (2012). "Alteration of antral and proximal colonic motility induced by chronic psychological stress involves central urocortin 3 and vasopressin in rats." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303(4): G519-528.

50. Babygirija, R., Yoshimoto, S., Gribovskaja-Rupp, I., Bulbu, M., Ludwig, K., Takahashi, T. (2012) "Social interaction attenuates stress responses following chronic stress in maternally separated rats." *Brain Research* 1469 (2012) 54–62.
51. Suda, K., Setoyama, H., Nanno, M., Matsumoto, S., Kawai, M. (2013). "Involvement of parasympathetic pelvic efferent pathway in psychological stress-induced defecation." *World J Gastroenterol*, 19(8): 1200-1209.
52. Tsukamoto, K., Ariga, H., Mantyh, C., Pappas, T. N., Yanagi, H., Yamamura, T., Takahashi, T. (2007). "Luminally released serotonin stimulates colonic motility and accelerates colonic transit in rats.;" *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R64–R69, 2007.
53. Collman, P et al. (1984). Vago-vagal reflexes to the colon of the anaesthetized ferret." *J.Physiol.*,352,pp.395-402.
54. Lopesa, L. V., Marvin-Guya, L. F., Fuerholza, A., Affoltera, M., Ramadana, Z., Kussmanna, M., Faya, L. B., Bergonzellib, G. E. (2008) "Maternal deprivation affects the neuromuscular protein profile of the rat colon in response to an acute stressor later in life." *JOURNAL OF PROTEOMICS* 71 (2008) 80–88.
55. Liu, Y., et al. (2013). "Actions of hydrogen sulfide and ATP-sensitive potassium channels on colonic hypermotility in a rat model of chronic stress." *PLoS One* 8(2): e55853.
56. Choudhury, B.K., Shi, X., Sarna, S. K. (2009), "Norepinephrine mediates the transcriptional effects of heterotypic chronic stress on colonic motor function." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296: G1238–G1247, 2009. doi:10.1152/ajpgi.90712.2008.
57. Li, Q. and S. K. Sarna (2011). "Chronic stress targets posttranscriptional mechanisms to rapidly upregulate alpha1C-subunit of Cav1.2b calcium channels in colonic smooth muscle cells." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 300(1): G154-163.

58. Thakur, M.; Neurobiology of Pain; An Introduction to Pain: A sixth sense? <http://www.fastbleep.com/biology-notes/39/142/888>.
59. Chung, E. K., et al. (2007). "Neonatal maternal separation enhances central sensitivity to noxious colorectal distention in rat." *Brain Res* 1153: 68-77.
60. Bradesi, S., Kokkotou, E. (2006). "The Role of Neurokinin 1 Receptors in the Maintenance of Visceral Hyperalgesia Induced by Repeated Stress in Rats." *Gastroenterology*, 130:1729–1742.
61. Larauche, M., et al. (2008). "Corticotropin-releasing factor type 1 receptors mediate the visceral hyperalgesia induced by repeated psychological stress in rats." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(4): G1033-1040.
62. Schwetz, I. et al. (2004) "Delayed stress-induced colonic hypersensitivity in male Wistar rats: role of neurokinin-1 and corticotropin-releasing factor-1 receptors." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: G683–G691.
63. Wallon, C. et al. (2008) "Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro." *Gut* 57:50–58.
64. Ohashi-Doi, K., Gale, J.D., Kurebayashi, Y. (2010)." Pregabalin inhibits accelerated defecation and decreased colonic nociceptive threshold in sensitized rats." *Eur J Pharmacol* 643(1):107-12.
65. Myers, B., Meerveld, B. (2011). "Differential involvement of amygdala corticosteroid receptors in visceral hyperalgesia following acute or repeated stress." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 302(2):G260-6.
66. Beltrán, C. M., Lobo, B. A., Landskron, G. R., et al., (2012). " Activación de mastocitos en el intestino, una de las causas orgánicas en el síndrome de intestino irritable." *Rev Hosp Clín Univ Chile* 23: 319 - 28.
67. Bradesi, S. et al. (2007). "Dual role of 5-HT₃ receptors in a rat model of delayed stress-induced visceral hyperalgesia." *Pain*, 130(1-2):56-65.

68. Wang, Y et al; (2012). “Upregulation of cystatitine B-synthetase expresion contributes to visceral hyperalgesia induced by heterotypic intermittent stress in rats.” PLOS ONE (www.plosone.org), vol. 7, Issue 12.
69. Yu, YB et al. (2010). “Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) and ankyrin-1 (TRPA1) participate in visceral hyperalgesia in chronic water avoidance stress rat model.” Neurochem Res 35(5):797-803.
70. Wang, Z. et al. (2013). “Alterations in prefrontal-limbic functional activation and connectivity in chronic stress-induced visceral hiperalgesia.” PLOS ONE (www.plosone.org), vol. 8, Issue 3.
71. Matsunaga, H. et al. (2011). “Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18.” Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 301: G555–G564.
72. Latella, G., Papi C. (2012). “Crutial steps in the natural history of inflammatory bowel disease.” World J Gastroenterol, 18(29): 3790-3799.
73. Suzuki, S., et al. (2012). "Systems analysis of inflammatory bowel disease based on comprehensive gene information." BMC Med Genet 13: 25.
74. Matsunaga, H., et al. (2011). "Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 301(3): G555-564.
75. Reber, S. O., et al. (2008). “Aggravation of DSS-induced colitis after chronic subordinate colony (CSC) housing is partially mediated by adrenal mechanisms.” Stress, 11(3): 225–234.
76. Reber, S. et al. (2011). “Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis” Brain, Behavior, and Immunity, 25:1153–1161.

77. MELGAR, S. et al. (2008). “Psychological stress reactivates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice.” Stress, 11(5): 348–362.
78. Veenema, A. H., et al. (2007). “Early Life Stress Enhances the Vulnerability to Chronic Psychosocial Stress and Experimental Colitis in Adult Mice.” Endocrinology 149(6):2727–2736.
79. Ait-Belgnaoui, A. et al. (2012) “Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats.” Psychoneuroendocrinology, 37:1885-1895.
80. Vicario, M. et al. (2010). “Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress.” Brain, Behavior, and Immunity, 24:166–1175.
81. Reber, S. O. et al. (2006). “Chronic Intermittent Psychosocial Stress (Social Defeat/Overcrowding) in Mice Increases the Severity of an Acute DSS-Induced Colitis and Impairs Regeneration .” Endocrinology 147(10):4968–4976.
82. Reber, S. O. et al., (2007). “Adrenal Insufficiency and Colonic Inflammation after a Novel Chronic Psycho-Social Stress Paradigm in Mice: Implications and Mechanisms .” Endocrinology 148(2):670–682.
83. Saunders, P. R., et al. (2006). “Noradrenergic and cholinergic neural pathways mediate stress-induced reactivation of colitis in the rat.” Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 124 (2006) 56 – 68.
84. Teitelbaum, A. et al. (2008) “Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress.” Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008; 295: G452–G459.

85. Wallon, C. et al. (2008). "Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro." Gut, 57:50–58.
86. Turner, J. R. (2009). "Intestinal mucosal barrier function in health and disease." Nat Rev Immunol 9(11): 799-809.
87. Tuma, P. and A. L. Hubbard (2003). "Tranicytosis: crossing cellular barriers." Physiol Rev 83 (3): 871-932.
88. Trigo, M., Canudo, N., Branco, F., Silva, D. (2010). "Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa." Psicológica,53: 353-378.
89. Critchley, H. D. (2005). "Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration." J Comp Neurol 493(1): 154-166.
90. Ghaemi, S. N. (2009). "The rise and fall of the biopsychosocial model." Br J Psychiatry 195(1): 3-4.
91. Silva, M. O., et al. (2012). "Parecer sobre um modelo de deliberação para o financiamento do custo dos medicamentos." Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida.
92. Marmot, M. (2005). "Status syndrome, how your social standing directly affects your health." Bloomsbury ed..