



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Orlando Martins Cardoso

Alteração da Resposta Neuroendócrina ao Stresse com o Envelhecimento

Março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Orlando Martins Cardoso

Alteração da Resposta Neuroendócrina ao Stresse com o Envelhecimento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Farmacologia e Terapêutica

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Farmacoterapia

Março, 2012

FMUP

Projeto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, **Orlando Martins Cardoso**, abaixo assinado, nº mecanográfico **060801101**, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: Orlando Martins Cardoso

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE
REPRODUÇÃO**

Nome: Orlando Martins Cardoso

Endereço eletrónico: orl_mc@hotmail.com **Telemóvel:** 911 525 447

Número do Bilhete de Identidade: 13452818 2

Título da Monografia: Alteração da Resposta Neuroendócrina ao Stresse com o Envelhecimento

Orientador: Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

Ano de conclusão: 6º

Designação da área do projeto: Farmacologia e Terapêutica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: Orlando Martins Cardoso

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Ano letivo: 2011/2012

Nome do(a) Estudante: Orlando Martins Cardoso

Orientador(a): Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

Área do Projeto: Farmacologia e Terapêutica

Título do Projeto: Alteração da Resposta Neuroendócrina ao Stresse com o Envelhecimento

Resumo: O stresse e o envelhecimento partilham vários mecanismos de forma bastante próxima. O stresse tem influência na longevidade e qualidade do envelhecimento dado que este é regulado por fatores subjacentes à capacidade de adaptação ao stresse. O fator-chave é a resistência ao stresse: a qualidade do envelhecimento pode ser beneficiada através de intervenções que melhorem a capacidade de ajuste (*coping*) ao stresse cujo sucesso dependerá de fatores ambientais, genéticos e interpessoais como a personalidade, género, idade e experiências precoces. Os efeitos do stresse no processo de envelhecimento e doenças com ele relacionadas são complexos, envolvendo, entre outros, os sistemas nervoso e endócrino. Dentre os neuropeptídeos envolvidos na resposta ao stresse, a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) constitui o peptídeo ativador e regulador-chave do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), o principal componente da resposta neuroendócrina ao stresse. A CRH causa a libertação hipofisária da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) que por sua vez aumenta a secreção de glicocorticóides (GC) pela glândula suprarrenal. Apesar da ativação aguda do eixo HPA ser crucial para assegurar a sobrevivência durante o stresse, a sua ativação crónica pode conduzir a alterações metabólicas, imunitárias e psicológicas. Assim, a resolução atempada da resposta ao stresse é importante para prevenir os efeitos adversos da CRH e dos GC. Essa finalização bem como outros aspetos da resposta neuroendócrina ao stresse sofrem alterações com o envelhecimento e serão aqui alvo de discussão bem como as suas possíveis implicações terapêuticas.

Palavras-chave: Envelhecimento; Stresse; Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HPA); Glicocorticóides.

Alteração da Resposta Neuroendócrina ao Stresse com o Envelhecimento

Orlando Martins Cardoso

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Correspondência :

Orlando Martins Cardoso

Telm.: 911 525 447

Endereço eletrónico: ori_mc@hotmail.com

Endereço postal: Rua do Rio, nº461 Vila Cova 4820-825 Fafe (Distrito de Braga, Portugal)

Alteração da Resposta Neuroendócrina ao Stresse com o Envelhecimento

RESUMO

O stresse e o envelhecimento partilham vários mecanismos de forma bastante próxima. O stresse tem influência na longevidade e qualidade do envelhecimento dado que este é regulado por fatores subjacentes à capacidade de adaptação ao stresse. O fator-chave é a resistência ao stresse: a qualidade do envelhecimento pode ser beneficiada através de intervenções que melhorem a capacidade de ajuste (*coping*) ao stresse cujo sucesso dependerá de fatores ambientais, genéticos e interpessoais como a personalidade, género, idade e experiências precoces. Os efeitos do stresse no processo de envelhecimento e doenças com ele relacionadas são complexos, envolvendo, entre outros, os sistemas nervoso e endócrino. Dentre os neuropeptídeos envolvidos na resposta ao stresse, a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) constitui o peptídeo ativador e regulador-chave do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), o principal componente da resposta neuroendócrina ao stresse. A CRH causa a libertação hipofisária da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) que por sua vez aumenta a secreção de glicocorticóides (GC) pela glândula suprarrenal. Apesar da ativação aguda do eixo HPA ser crucial para assegurar a sobrevivência durante o stresse, a sua ativação crónica pode conduzir a alterações metabólicas, imunitárias e psicológicas. Assim, a resolução atempada da resposta ao stresse é importante para prevenir os efeitos adversos da CRH e dos GC. Essa finalização bem como outros aspetos da resposta neuroendócrina ao stresse sofrem alterações com o envelhecimento e serão aqui alvo de discussão bem como as suas possíveis implicações terapêuticas.

Palavras-chave: Envelhecimento; Stresse; Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HPA); Glicocorticóides.

Tipologia: Destaque temático

Modification of the Neuroendocrine Stress Response With Aging

ABSTRACT

Stress and aging process share several mechanisms fairly close. Stress has an influence on longevity and quality of aging since it is regulated by factors underlying the ability to adapt to stress. The key factor is the stress resistance: the quality of aging can be improved through interventions that enhance the adjustment (coping) to stress which success depends on environmental, genetic and interpersonal factors as personality, gender, age and early experiences. The effects of stress in the aging process and age-related diseases are complex involving, among others, the nervous and endocrine systems. Among neuropeptides involved in the stress response, corticotropin-releasing hormone (CRH) is the key of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activation and regulation. This axis is the main component of the neuroendocrine response to stress. CRH leads to the release of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) which in turn increases the secretion of glucocorticoids (GC) by the adrenal gland. While acute activation of the HPA axis is essential for survival during stress, its chronic activation can predispose to metabolic, immunological and psychological alterations. Thus, the prompt resolution of the stress response is important to prevent the adverse effects of CRH and GC. This and other aspects of the neuroendocrine stress response are modified by aging process and they will be here under discussion as well as its possible therapeutic implications.

Keywords: Aging; Stress; Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis; Glicocorticoids.

Type: Thematic focus

ABREVIATURAS

ACTH - hormona adrenocorticotrófica

ApoE - apolipoproteína E

BDNF - *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

CA – corno de Amon

CRH - hormona libertadora de corticotrofina

CRH - BP - proteína ligadora de CRH

CRHR - recetor da CRH

DA - doença de Alzheimer

GC - glicocorticoides

GH - hormona de crescimento

GR - Recetores glicocorticóides

HPA - hipotálamo-hipófise-suprarrenal

IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor 1*

IL – interleucina

LC - *locus ceruleus*

MRs - Recetores mineralocorticóides

NA - noradrenalina

POMC - pré-pró-opiomelanocortina

PPAR- γ - recetor gama ativado pelo proliferador peroxissomal

PVN - núcleo paraventricular do hipotálamo

ROS - espécies reativas de oxigénio

SNS - sistema nervoso central

SOD - superóxido dismutase

TNF-a - Fator de Necrose Tumoral alfa

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo inevitável que pode conduzir progressivamente à perda generalizada de função dos órgãos. A referir, o declínio das funções vitais, a redução progressiva do desempenho das atividades quotidianas, com a conseqüente perda de autossuficiência e as limitações das capacidades cardiocirculatórias, respiratórias e de outros órgãos e sistemas que ocorrem mesmo no chamado envelhecimento sadio ou fisiológico. Contudo, em conseqüência da limitação da mobilidade, da atividade física e intelectual que a senescência acarreta, o prolongamento da esperança de vida aumenta a possibilidade de ocorrerem patologias independentes de um envelhecimento “fisiológico” como, por exemplo, arteriosclerose, hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose e demência... Assim, o desafio do futuro não é só o de protelar a morte mas também promover um envelhecimento “bem sucedido” (com preservação das capacidades físicas, psicológicas e emocionais). Para tal serão importantes fatores genéticos, metabólicos, celulares e moleculares compatíveis com a manutenção de uma qualidade de uma vida aceitável mesmo em idades relativamente avançadas. Embora a componente genética seja reconhecida e cada vez melhor estudada, a importância de fatores ambientais “stressantes” no processo de envelhecimento têm-se tornado evidentes: o envelhecimento é atualmente reconhecido em termos de interação entre genoma e ambiente. Alguns genes determinantes da longevidade estão envolvidos no envelhecimento bem como na resposta ao stresse. Na verdade, uma maior vulnerabilidade ao stresse está associada à senescência acelerada, aumento da incidência de patologias relacionadas com a idade e diminuição da esperança média de vida.¹

O stresse pode ser definido como qualquer situação nova (stressor químico, físico, psicosocial e emocional) que altera a homeostasia do organismo e induz uma série de respostas adaptativas que visam a reposição da estabilidade inicial via circuitos neurais primitivos que na generalidade constituem o sistema límbico. Este sistema confere um carácter afetivo/emocional aos stressores, como medo ou pânico. Integra também áreas que constituem o substrato de respostas análogas ao mesmo stressor aplicado mais tarde, como o hipocampo que é importante para a aprendizagem e a memória. Qualquer situação incontrolável ou sujeita a avaliação social é passível de gerar stresse.²

A resposta ao stresse compreende componentes centrais e periféricos do sistema neuroendócrino nomeadamente (1) neurónios parvocelulares do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo produtores de CRH; (2) neurónios paragigantocelulares e parabraquiais e do *locus ceruleus* (LC) produtores de CRH; e (3) grupos noradrenérgicos do tronco cerebral. Dentre os eixos periféricos há a referir: (1) o eixo HPA, (2) o sistema nervoso simpático e (3) componentes do sistema nervoso parassimpático. Estes componentes medeiam uma comunicação dinâmica bidirecional cérebro-corpo que permite construir respostas a situações que possam pôr a vida em perigo. Procurar-se-á aqui descrever algumas das alterações da resposta neuroendócrina ao stresse com o envelhecimento, com destaque fulcral para o eixo HPA, o maior componente da resposta neuroendócrina de adaptação ao stresse.³

MÉTODOS

Usando os termos 'Stress Response AND Aging' na pubmed foram selecionados para leitura do abstract somente Revisões desde 1990 e com disponibilidade *on-line* gratuita (n=167). A partir da leitura do abstract foram selecionados artigos referentes à resposta neuroendócrina ao stresse envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, sendo excluídos todos aqueles referentes exclusivamente ao stresse oxidativo, outros tipos de stresse específico (como o térmico) ou outros eixos neuroendócrinos (como o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide). Após a inclusão (n=12), os artigos foram lidos integralmente e, a partir de referências relevantes aí encontradas, foram incluídos outros artigos (revisões ou não, n=21). Destes, alguns (n=5) não estavam disponíveis *on-line* e foram obtidos diretamente a partir do autor via *e-mail*.

RESULTADOS

RESPOSTA AO STRESSE: UMA RESPOSTA DE ADAPTAÇÃO

A resposta ao stresse permite ao organismo adaptar-se a alterações ao meio interno e externo. O organismo começa por reagir ao stressor mobilizando reservas de energia secundárias a alterações centrais e periféricas coordenadas pelo sistema nervoso central (SNC) que se iniciam via hormona libertadora de corticotrofina (CRH). A CRH é um peptídeo de 41 aminoácidos (a.a.) expresso em várias regiões do SNC, com níveis particularmente elevados nos neurónios parvocelulares do PVN. Os axónios destes neurónios projetam-se depois para a eminência mediana, onde, durante o stresse, é libertada CRH nos vasos sanguíneos portais que banham os corticotrofos da hipófise anterior. Uma grande quantidade de neurónios contendo CRH é também encontrada na amígdala, uma região do sistema límbico que modula o medo e ansiedade; os seus axónios projetam-se para o PVN e para o núcleo da cama da estria terminal, donde outros neurónios se projetam para áreas do tronco cerebral envolvidas em funções autónomas. A CRH também está presente em neurónios noradrenérgicos e serotoninérgicos do LC e núcleo do rafe, respetivamente. Os efeitos da CRH são mediados por dois tipos de recetores: CRHR1 e CRHR2, ambos associados a proteínas ligadoras de GTP e aumentos de AMPc pela ativação da adenilciclase. O CRHR2 tem uma expressão mais limitada que o CRHR1 no SNC e está presente principalmente no hipotálamo, área septal e em neurónios serotoninérgicos do núcleo dorsal do rafe mas é altamente expresso nos tecidos periféricos. Também expressa no SNC é a proteína ligadora de CRH (CRH-BP), de 37-kDa, que se pensa estar envolvida na regulação da quantidade de CRH disponível para ativação dos recetores. Os murganhos *knock-out* para o CRHR1 desenvolvem respostas inadequadas ao stresse devido ao desenvolvimento anormal do eixo HPA;⁴ e estudos com murganhos *knock-out* para o CRHR2 sugerem que este recetor não está envolvido na ativação do eixo HPA, mas antes modula a sua atividade e os efeitos periféricos da resposta ao stresse.⁵ O neuropeptídeo relacionado com a CRH, a urocortina, com 45% de homologia na sequência de aa, liga-se preferencialmente ao CRHR2 e está envolvida na regulação periférica dos efeitos da ativação do eixo HPA.⁵ Os neurónios do PVN segregam ainda outras hormonas como a vasopressina que atua sinergicamente com a CRH para modular a ativação do eixo HPA.⁶ A CRH parece ainda modular a resposta comportamental ao stresse e o processamento cognitivo de situações stressantes.⁶

Por ação da CRH, os neurónios hipofisários anteriores produzem a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) a partir de uma proteína com peso molecular de 31.000, a pré-pró-opiomelanocortina (POMC), da qual deriva também, por exemplo, a β -endorfina (idêntica à metencefalina, com a qual partilha os efeitos de analgesia e mudança de humor dos opióides). A ACTH é um peptídeo de cadeia linear com 39a.a. e peso molecular de 4.500; a sequência N-terminal de 1-24 contém atividade biológica completa e a sequência 5-10 é crítica para estimular o córtex adrenérgico; a extremidade C-terminal provavelmente protege-a da degradação enzimática. A ACTH aumenta a sensação de medo, facilita a aprendizagem das respostas de evitamento e dificulta a

extinção destas. Esta hormona também ativa recetores no córtex da suprarrenal resultando na produção e libertação de glicocorticóides [(GC) cortisol em primatas e corticosterona em roedores].

O cortisol é sintetizado a partir do colesterol via hidroxilação dos C-11, C-17 e C-21 na zona fasciculada do córtex adrenal. O córtex da suprarrenal também produz aldosterona (mineralocorticóide, na zona glomerulosa) e algumas hormonas sexuais (na zona reticular); no entanto, o cortisol é a sua principal secreção. A ACTH é segregada de forma pulsátil cerca de 3vezes/hora com duração de 20 minutos/impulso enquanto o cortisol é libertado 10 minutos depois. O ritmo circadiano dá origem a uma descida dos níveis do cortisol que se inicia ao anoitecer (ou com o início do sono), voltando a subir na madrugada (ou antes do despertar) para atingir um máximo após as 12 horas. Projeções autonómicas que se dirigem para a suprarrenal a partir do núcleo supraquiasmático estariam na base ou contribuiriam para este ritmo circadiano. Os pulsos circasoriais teriam uma explicação mais complexa. Neles intervêm os diferentes elementos do eixo HPA (CRH, ACTH, Cortisol), o balanço dos respetivos recetores e a atividade da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase.

Os GC circulam no plasma ligados a uma transcortina (Globulina Ligadora de Corticosteróides) com a qual mantêm uma ligação reversível. A forma livre, dado o seu carácter lipofílico, penetra facilmente nas células e na barreira hematoencefálica. Os GC atuam por *feedback* negativo sobre o hipotálamo e hipófise, inibindo a libertação de CRH e ACTH. Este mecanismo envolve recetores existentes no hipotálamo e regiões supra-hipotalâmicas como a formação hipocampal.⁷ Conhecem-se dois tipos de recetores corticosteróides: os mineralocorticóides (MRs, alta afinidade) e os glicocorticóides (GR, baixa afinidade). Os MRs localizam-se primariamente no hipocampo enquanto os GR se encontram largamente distribuídos por todo SNC. Pensa-se que os MRs estão envolvidos na regulação da produção circadiana de GC e das respostas ao stress agudo. Por sua vez os GR têm um papel na resposta ao stress crónico em que se verifica libertação excessiva de GC. O cortisol parece ser responsável pelas dificuldades mnésicas, de evocação, associadas a situações de stress, mas fá-lo-á por intermédio da supressão do ACTH.³ O eixo HPA constitui o maior componente neuroendócrino da resposta ao stress.

O SNC e o eixo HPA também influenciam o sistema nervoso autónomo que providencia um mecanismo de resposta rápida que controla a maioria da resposta ao stressor. As funções neurovegetativas como comer, dormir ou de reprodução são inibidas para disponibilizar mais recursos para a resposta ao stress. A ativação do SN simpático aumenta a expressão de genes gliconeogénicos e reprime os glicolíticos e contribui para a redistribuição da energia para os órgãos efetores da resposta ao stress. As alterações centrais determinam o aumento da atenção, da vigília e da cognição, orientando o comportamento para uma resposta adequada.

Os GC têm ação imunossupressora potente favorecendo as patologias bacterianas e virais, retardando os processos de cicatrização e alterando as doenças autoimunes. Aliás, a progressiva diminuição do tamanho do timo com a idade está relacionado com níveis de GC aumentados.⁸ O

stresse agudo pode aumentar as respostas imunitárias e a resistência do organismo a infeções. Em contrapartida o stresse crónico pode suprimir as respostas imunitárias via GC⁹ ou centralmente via CRH.¹⁰ Os GC aumentam a razão catabolismo/anabolismo favorecendo a gliconeogénese e glicogenólise, lipólise e a proteólise. Os GC regulam ainda a expressão e/ou atividade de proteínas transportadoras de glicose podendo contribuir para o aumento da resistência à insulina e da obesidade visceral, um importante preditor da morbidade e mortalidade cardiovascular. Podem também criar euforia, melhoria das atividades cognitivas, da vigília e elevação da temperatura corporal. Concomitantemente podem melhorar a adaptação física e a utilização de oxigénio e nutrientes.

Todas as manifestações da resposta de adaptação ao stresse com intensidade normal e desde que limitada no tempo têm benefícios fisiológicos; se excessivamente prolongada ou se o *feedback* exercido pelos GC é disfuncional, elas podem ser devastadoras. Em tais circunstâncias demasiada energia é dispendida não havendo condições para assegurar convenientemente as funções vitais, o que pode conduzir à patologia e aceleração do envelhecimento. Mais, se a taxa metabólica for elevada há excessiva produção de radicais livres que, quando em excesso, podem ser lesivos para as células. Dispomos de três principais sistemas básicos de defesa contra estas moléculas: (a) sistemas antioxidantes capazes de neutralizar os radicais livres; (b) sistemas de manutenção e reparação molecular e celular; e (c) sistemas de proteção contra a disfunção celular (genes supressores tumorais, por exemplo).¹¹ A resposta ao stresse parece ser protetora para o organismo e os processos oxidativos parecem desempenhar um papel na adaptação ao stresse crónico.¹² Mais, o stresse oxidativo e a lesão cerebral subsequente estão presentes quer no envelhecimento patológico quer no normal,¹³ permitindo estabelecer uma ligação entre o envelhecimento e stresse.

VULNERABILIDADE AO STRESSE E ENVELHECIMENTO

A prevalência do stresse nas sociedades de hoje faz com o que o nosso cérebro esteja frequentemente e/ou prolongadamente exposto a níveis potencialmente tóxicos de GC, citocinas e neurotransmissores envolvidos na resposta de adaptação ao stresse. Apesar da existência de mecanismos protetores contra esses efeitos deletérios, eles vão-se deteriorando à medida que envelhecemos. O envelhecimento conduz a alterações na resposta neuroendócrina ao stresse no hipotálamo, hipófise, amígdala e hipocampo. Durante ciclos de sono/vigília surgem oscilações funcionais que se traduzem em picos de GC imediatamente antes do despertar e atingem o seu mínimo ao anoitecer ou adormecer. Com o envelhecimento estas oscilações diminuem de amplitude, mantendo-se níveis basais de GC mais altos, o que perturba os ciclos de anabolismo/catabolismo, resposta ao stresse do despertar/preparação para a atividade diurna e resposta imune.

Crê-se que um controlo deficiente da atividade do eixo HPA possa determinar uma resposta aumentada do eixo HPA e assim exacerbar a lesão cerebral induzida por stresse. Ao envelhecer

parece haver uma diminuição do número de GR com menor *feedback* negativo da atividade do eixo HPA conduzindo à hipersecreção de GC que por sua vez contribuem para alterações no hipocampo. A hiperatividade basal decorrente do eixo HPA leva ainda mais à subregulação dos GR constituindo um ciclo degenerativo no qual um evento exacerba o próximo. Os neurónios envelhecidos serão mais suscetíveis aos efeitos nocivos dos GC e quando submetidos a uma igual carga de stresse poderão apresentar um efeito degenerativo mais marcado que os mais novos. A ativação excessiva do eixo HPA e hipersecreção de GC pode determinar a atrofia dendrítica de neurónios no hipocampo (CA3/CA2),¹⁴ resultando em défices na aprendizagem e memória como na demência senil; por outro lado, a lesão ou perda de neurónios hipocampais contribui para o deficiente *feedback* inibitório do eixo HPA e hipersecreção de GC, conduzindo ao aumento da lesão neuronal.

As concentrações plasmáticas de ACTH e corticosterona (sob condições basais e de stresse agudo) e a expressão de vários reguladores do eixo HPA, dependem da idade e da performance de aprendizagem.¹⁵ Entre os reguladores enumeram-se os níveis de RNAm para MRs (ativados por níveis moderados de GC) e para os GR (ativados por altos níveis de GC) no hipocampo; e para os GR, vasopressina e CRH no PVN. Assim, os GC podem sensibilizar os neurónios do hipocampo para a morte celular e/ou défice funcional, efeitos indiretos que parecem estar exacerbados no envelhecimento. O stresse crónico resulta na lesão dos neurónios principalmente da sub-região hipocampal CA3¹⁶ onde os níveis de RNAm de GR estão seletivamente diminuídos em ratos envelhecidos, embora o número de GR esteja também diminuído no hipotálamo e na hipófise anterior. Também se verificou diminuição do número e RNAm dos MRs no hipocampo de ratos envelhecidos e redução dos níveis de CRH e RNAm de CRH-BP na amígdala em consequência do stresse crónico moderado.¹⁷ Verificou-se ainda que em ratos Fisher os níveis circulantes de ACTH e corticosterona após a administração de dexametasona apresentam-se mais elevados nos animais mais velhos que nos mais novos¹⁸ sugerindo défices nos mecanismos de *feedback* devido aos GR.

As alterações do eixo HPA devem-se também à vasopressina, que está presente entre outros locais, em neurónios parvocelulares do PVN. A produção de vasopressina aumenta paralelamente ao aumento da atividade do eixo HPA e a vasopressina pode atuar diretamente na suprarrenal depois de libertada para o plasma a partir da hipófise posterior aumentando a produção de GC. Com o envelhecimento, esse aumento da vasopressina pode dever-se à diminuição dos níveis e/ou função dos GR, contribuindo para elevadas concentrações de ACTH e GC verificados no idoso.

A exposição a situações de stresse crónico e estados depressivos e ansiosos que, pelas mais variadas circunstâncias ocorrem com mais frequência e gravidade na população idosa, podem cursar com a hiperatividade do eixo HPA, o que contrasta com as formas de envelhecimento em que não se verificam aquelas ocorrências (stresse agudo). Assim sendo, torna-se mais frequente a fase de exaustão aquando da adaptação do organismo ao stresse. O processo de envelhecimento não parece afetar a capacidade de iniciar a resposta do eixo HPA ao stresse, apesar de poder alterar o seu grau de ativação. No entanto, a capacidade de terminar esta resposta é claramente alterada com

a idade. Isto está associado também a uma diminuição da resposta noradrenérgica,¹⁹ que é importante para a resposta comportamental. Esta pode ser ainda mais débil dado o défice de função motora relacionada com a idade. Dado o papel deste sistema na promoção de um comportamento e adaptação ao stresse, tal diminuição pode também ser vista como um aumento da suscetibilidade ao stresse.

Durante o envelhecimento, as concentrações do neurotransmissor noradrenérgico são também alteradas, parecendo diminuir no córtex do cíngulo, cerebelo, estriado, hipocampo e hipotálamo.¹⁶ Pensa-se que esta redução contribua para o aumento acelerado de resposta aversiva e deterioração da aprendizagem e memória, e é acentuada em ratos que apresentam envelhecimento precoce ou doença de Alzheimer (DA).²⁰ Uma resposta ao stresse é, contudo, associada a um aumento na neurotransmissão noradrenérgica. A noradrenalina (NA) é importante na preparação para a ação e constatou-se uma produção deficiente em ratos com suscetibilidade aumentada ao stresse. Isto contrasta com aquilo que é visto no envelhecimento em que uma resposta aversiva é associada a uma redução no conteúdo de NA. Uma possível explicação para esta discrepância poderá ser um mecanismo compensador da perda de fibras noradrenérgicas resultando numa resposta aumentada ao estímulo por parte das fibras restantes. Este fato é sugerido por estudos farmacológicos no Homem que mostram que os níveis basais de NA aumentam com a gravidade da DA.²⁰ A apolipoproteína E (ApoE) é uma proteína ligada ao colesterol que se localiza com as lesões neuropatológicas na DA. O gene ApoE humano tem três alelos (epsilon2, epsilon3 e epsilon4), todos produtos do mesmo gene, que diferentemente modulam o risco de desenvolver a DA. Murganhos que subexpressavam o gene ApoE desenvolvem uma acelerada disfunção neuronal e cognitiva de foro sináptico. A este tipo de alteração seguem-se alterações na resposta ao stresse pelo eixo HPA. Em murganhos adultos com défice de ApoE também foi constatada uma significativa redução de terminais noradrenérgicos no cérebro.²¹ Esta pode contribuir para uma resposta inadequada ao stresse dado que a noradrenalina modula muitos aspetos desta resposta, incluindo a ativação induzida por stresse do eixo HPA. O stresse crónico acelera quer as alterações morfológicas quer as eletrofisiológicas do envelhecimento. No entanto, a informação apresentada leva a pensar que a ativação crónica dos sistemas de resposta ao stresse esteja mais associada a um envelhecimento patológico que a um envelhecimento normal.

A exposição ao stresse conduz também a uma redução genérica da defesa antioxidante associada ao aumento dos mediadores oxidativos e lesão do cérebro. Os dados apontam para uma redução com a idade da capacidade de produzir uma resposta neuroprotetora perante o stresse traduzida, por exemplo, pela redução da transcrição do gene BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) agravada pela inibição da neurogénese pelo stresse no *gyrus* denteado. Ambas estão exacerbadas na DA.²⁰ Mais, a suscetibilidade ao stresse conduz a alterações de memória em doentes que padecem desta doença.²² Assim, organismos mais envelhecidos serão mais vulneráveis à lesão oxidativa cerebral e aos efeitos negativos do stresse. Os estudos no Homem que relacionam a

capacidade de adaptação ao stresse com o envelhecimento e suscetibilidade a doenças relacionadas com idade são raros devido às dificuldades implicadas como, por exemplo, ter de abranger várias décadas. No entanto, há evidência que uma elevada suscetibilidade ao stresse está associada com o aumento do risco de desenvolvimento de DA.

Contudo, tem também sido sugerido que o próprio processo de envelhecimento por si só fornece proteção contra o stresse, implicando a ativação persistente de sistemas de resposta ao stresse (mesmo na ausência de stressores), que se associa à ativação mais rápida de sistemas que limitam essa resposta. A mobilização destes mecanismos de ajuste fará com que o stresse, se ocasional, tenha menos impacto nos organismos envelhecidos.²³

Em suma, a evidência aponta para o processo de envelhecimento se relacionar, entre outras alterações, com uma hiperatividade do eixo HPA e dificuldades em finalizar a sua resposta traduzida por uma capacidade global de adaptação ao stresse diminuída. No entanto, é necessária mais investigação para percebermos melhor o efeito da idade na resposta ao stresse.

DIFERENÇAS INTERPESSOAIS NA RESPOSTA AO STRESSE

Personalidade e género

A variabilidade interpessoal parece ser particularmente importante no stresse psicológico. Personalidades introvertidas caracterizadas pela ansiedade ou baixa autoestima tem maior reatividade que por si só está associada ao envelhecimento e menor sobrevida. Estes indivíduos e aqueles que estão permanentemente preocupados com o que se passa à sua volta, apresentam melhor adaptação ao stresse agudo mas, quando expostos ao stresse crónico, característico das sociedades modernas, apresentam maior 'desgaste' em comparação com outros indivíduos, que por exemplo respondem com raiva ao invés de medo e ansiedade.^{referido em 2} Personalidades angustiadas, em que predomina o neuroticismo/sentimentos negativos e isolamento social estão associadas a respostas proinflamatórias mais intensas e maior morbimortalidade cardiovascular.^{Referido em 2} A baixa autoestima parece acentuar alterações cognitivas e neuroendócrinas relacionadas com a idade que se verificam mais atenuadas em grupos da mesma idade onde a autoestima é alta.²⁴ Pessoas com nível de escolaridade mais alto tendem a ter menor reatividade a um stressor social que os de escolaridade mais baixa. Verifica-se portanto que a resposta de adaptação ao stresse resulta de uma intrincada interação entre as componentes genética, ambiental e psicossocial .

Genericamente fêmeas jovens são menos ansiosas que os ratos machos da mesma idade. Os efeitos sexualmente diferenciados do stresse crónico no comportamento de ansiedade parecem inverter-se com o aumento da idade. Isto pode estar relacionado com o facto dos níveis de estrogénios diminuírem em fêmeas e aumentarem em machos. Níveis elevados de estrogénios observados em machos envelhecidos parecem conferir resistência ao stresse, apresentando respostas semelhantes a fêmeas jovens.²⁵⁻²⁶ Mais, fêmeas ooforectomizadas são mais ansiosas que

as ooforectomizadas com reposição de estrogénio. O estrogénio pode assim ter um papel ansiolítico²⁶ e otimizar a resposta ao stresse.

Existem também diferenças sexuais a respeito dos efeitos do stresse crónico a nível cerebral, verificando-se que as fêmeas apresentam atrofia dendrítica basal, não apical, nos neurónios piramidais CA1 do hipocampo. Os GR bem como os níveis de algumas monoaminas parecem estar aumentados nos neurónios CA1 de fêmeas. Estas têm também genericamente níveis basais de corticosterona circulante mais altos e segregam mais corticosterona durante stresse que machos. Tal fato pode dever-se a que os níveis de corticosterona causem mais rápida habituação ao stresse em fêmeas, o que pode conferir uma maior resistência e explicar que machos stressados apresentem défices cognitivos superiores às fêmeas. Estas diferenças parecem ser mantidas na velhice. Apesar disso, a corticosterona total (livre e ligada à proteína ligante de corticosterona) causa maior habituação ao stresse em machos.²⁶ As possíveis contribuições dos níveis de corticosterona induzidas por stresse para as diferenças sexuais nas respostas neuronais e comportamentais necessita assim de mais investigação.

O BDNF é um candidato para a regulação das hormonas do stresse e gonadais. Na restrição calórica níveis diminuídos de BDNF foram encontrados no hipocampo e quando foi injetado protegeu-o contra défices na memória.^{referido em 16} Assim, baixos níveis de BDNF em machos podem estar relacionados com défices na memória espacial (em fêmeas ainda não foi testado) . Mais, sabe-se que os estrogénios aumentam os níveis de BDNF no hipocampo, o que pode explicar respostas cognitivas ao stresse distintas em fêmeas jovens comparadas com os machos. No córtex pré-frontal, o stresse está relacionado com a diminuição do fosfo-CREB que é genericamente importante para a memória e especificamente para a via de sianlização do BDNF. A oxitocina, que também é modulada pelo estrogénio durante o stresse porque os seus níveis são mais altos em fêmeas, é importante para o reconhecimento social e pode estar envolvida também na memória espacial.^{referido em 16}

Os neutrófilos e linfócitos do sangue periférico de pessoas com mais de 65 anos apresentaram um aumento de oito por cento da resposta antioxidante (superóxido dismutase - SOD), enquanto aquelas com menos de 40 anos demonstraram um aumento de 80% da mesma enzima. Dos 50% que morreram aos cinco anos de seguimento, todos tinham baixa resposta da SOD ao stresse; sessenta e cinco por cento morreram por neoplasias ou doença cardiovascular cuja patogénese envolve a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a peroxidação lipídica.²⁷

Foram verificadas concentrações diminuídas de noradrenalina, dopamina e serotonina no hipocampo de machos decorrente de exposição a stresse crónico e aumentadas em fêmeas. As alterações dependentes de stresse nos sistemas glutamatérgicos são proeminentes no hipocampo de machos, mas pouca informação está disponível em fêmeas para comparação.

Experiências precoces

A reatividade ao stresse pode ser aumentada pela privação precoce das suas mães (stresse crónico) e diminuída por separação materna por períodos curtos de tempo (stresse agudo), resultando

num cuidado materno aumentado quando as crias são repostas junto da sua progenitora. Mais, ratos envelhecidos que tenham sido expostos a stresse de restrição em vida pós-natal precoce apresentam perda hipocampal e défices de memória espacial mais reduzidas, atividade basal do eixo HPA mais baixa e menor aumento dos níveis de corticosterona quando expostos a stresse, do que aqueles que não o foram.²⁸ A exposição ao stresse em vida pré-natal pode reduzir a longevidade da neurogénese no *gyrus* denteado do hipocampo (atrofia hipocampal) com subseqüentes défices na aprendizagem espacial. referido em 28

ESTILO DE VIDA, ENVELHECIMENTO E STRESSE

A dieta hipercalórica, sono insuficiente e o sedentarismo estão relacionados com reatividade maior do eixo HPA. Uma alimentação hipercalórica aumenta o metabolismo aeróbio e a massa gorda, com subseqüente aumento da produção de radicais livres (e diminuição dos antioxidantes) eventualmente com subregulação da NAD(P)H oxidase no rim e tecido cardiovascular. O consumo exagerado de álcool e o tabaco também aumentam o stresse oxidativo. referido em 2 Em contrapartida, a restrição calórica no rato (30-50% abaixo *ad libitum*) parece aumentar a longevidade e trazer benefícios para o cérebro, através do desencadeamento de uma resposta ao stresse que aumenta os níveis de fatores neurotróficos, como o BDNF, de proteínas de stresse como chaperonas (HSP-70, por exemplo) e proteína-regulada-por-glicose⁷⁸ que protegem os neurónios contra a agressão.²⁹ Sabe-se que a restrição calórica diminui a lesão hepática e aumenta a resistência do fígado a toxinas,³⁰ que em parte o lesam via stresse oxidativo. A restrição calórica prolongada pode também atenuar a atividade aumentada do eixo HPA que acompanha o envelhecimento.

O stresse crónico e o envelhecimento levam a uma redução de hormonas anabólicas, tais como a hormona de crescimento (GH), androgénios (desidroepiandrosterona e testosterona) e o *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1). A diminuição simultânea dos androgénios e IGF-1 está associada a um risco 2,5 vezes mais alto de morte precoce.² Por outro lado ambos levam acumulação de gordura abdominal e insulinoresistência. O hipercortisolismo resultante do stresse crónico parece determinar hiperinsulinemia e atuar com esta para promover a acumulação de gordura abdominal que tem altos níveis de GR, permitindo a rápida mobilização de energia na resposta ao stresse. O stresse mental está associado à resistência à insulina e intolerância à glicose.³¹ Mais, baixos níveis de GH também se relacionam com o aumento da adiposidade, resistência à insulina e doença cardiovascular. Por outro lado, a gordura visceral é fonte de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) que induzem a ativação de monócitos promovendo a inflamação sistémica. A gordura da dieta aumenta as reservas de gordura e diminui a atividade de moléculas anti-inflamatórias como o PPAR- γ . Este estado pró-inflamatório aumenta o stresse oxidativo que determina a aceleração do envelhecimento celular, criando-se um ciclo vicioso. A desregulação metabólica e estado pró-inflamatório secundária ao stresse crónico pode assim ter repercussões diretas importantes na sobrevivência. O stresse crónico modula ainda a maioria dos comportamentos diários de sobrevivência e o sono: motiva as pessoas à

escolha de alimentos hipercalóricos e à sobrealimentação e diminui a qualidade e o tempo e de sono que, por si só, é preditor de aumento de peso. ^{referido em 2}

Mulheres idosas apresentaram retorno aos níveis basais da ACTH três vezes mais lento que mulheres jovens. Curiosamente, quando comparadas com mulheres sedentárias da mesma faixa etária, aquelas que faziam exercício regularmente apresentaram recuperação mais lenta dos níveis de cortisol. Isto poderá traduzir maior capacidade de responder a estímulos mais intensos mobilizando maiores quantidades de cortisol.³² Parece haver efeitos benéficos do exercício físico aeróbio sobre a resposta a diversos stressores, como perda de um cônjuge, atenuando a hiperatividade do eixo HPA que se verifica com o envelhecimento. ^{referido em 16} Isto sugere que o exercício pode conduzir a uma melhoria na capacidade global de responder ao stresse. No entanto, é importante realçar que a ocorrência desses efeitos benéficos é dependente do fato do exercício físico ser voluntário, quando forçado pode agir como um stressor adicional.

POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Os principais efeitos adversos do stresse decorrem do aumento da inflamação, toxicidade dos produtos de degradação da glicose e stresse oxidativo. Tem havido um interesse crescente nos possíveis benefícios de estratégias terapêuticas antioxidantes. Estes antioxidantes podem ser enzimáticos (SOD, glutathione peroxidase e catalase) ou não enzimáticos (vitaminas E e C, glutathione, ácido lipóico, carotenoides, flavonoides, entre outros).

O problema da suplementação com antioxidantes é que eles atuam a nível sintomático e não causal, ou seja, neutralizam os oxidantes previamente formados, não impedindo a formação de novos oxidantes. Além disso, não atingem adequadamente o meio intramitocondrial, a fonte mais importante de ROS. Apesar do benefício de estratégias antioxidantes não estar claro, a ingestão de quantidades adequadas de antioxidantes e suplementação em pacientes com carências nutritivas ou distúrbios absorptivos pode ajudar a prevenir complicações a longo prazo.

Alguns fármacos utilizados correntemente na prática clínica são dotados também de atividade antioxidante e pelo menos parte dos seus benefícios poderão ser decorrentes desse efeito. A angiotensina II e a ativação dos recetores da angiotensina 1 estão associados à produção de ROS e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos recetores da angiotensina II exercem um efeito causal (diminuem a produção) e não sintomático nas ROS. Da sua ação resulta a prevenção da hiperglicemia secundária ao stresse oxidativo, da disfunção endotelial e da progressão da aterosclerose chegando mesmo a aumentar a sobrevida em certas patologias como, por exemplo, na insuficiência cardíaca, apesar desse efeito se dever principalmente a outras ações que não a antioxidante. As tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona...) também possuem um efeito direto sobre o stresse oxidativo que resulta num aumento da disponibilidade de NO, parecendo ser um mediador das suas ações cardioprotetoras. Ainda, as estatinas diminuem a

produção de ROS e modulam a geração de nitrotirosina, um fator de risco independente de doença cardiovascular.³³

Algumas moléculas promissoras no contexto da diabetes, uma patologia altamente prevalente com preponderante carga oxidativa, são o PJ34 [inibidor da polimerase da poli(ADP-ribose)], o FP15 (inibidor do peroxinitrito) e a ruboxistaurina (inibidor da proteína cínase C - β). O PJ34 diminui a expressão da síntase do óxido nítrico (envolvida também na produção de superóxido) e diminui a produção de ROS a nível mitocondrial. O FP 15 decompõe o peroxinitrito, evitando um agente que por si só não é um radical livre mas que é altamente reativo. A ruboxistaurina reduz o risco de cegueira na retinopatia moderada/grave, neuropatia e possivelmente a nefropatia diabéticas; contudo ainda não foi avaliada quanto ao seu perfil antioxidante na diabetes humana.³³

É importante referir, no entanto, que o envelhecimento acarreta, como vimos, alterações estruturais e funcionais em vários órgãos e sistemas que têm implicações na farmacocinética, forma de resposta e tolerância aos fármacos e respostas homeostáticas. Estas podem ser agravadas com a polimedicação comum nesta faixa etária. Assim, possíveis terapêuticas antienvhecimento que se venham a desenvolver podem ver a sua eficácia alterada e com necessidade de ajustes com o próprio decorrer do envelhecimento.

CONCLUSÕES

A relação entre o processo de envelhecimento e stresse é complexa e estamos ainda num estado muito precoce da sua compreensão. Embora a ativação transitória do eixo HPA seja necessária à sobrevivência, a adequada finalização dessa resposta é importante para prevenir os efeitos deletérios dos GC e da CRH. A hiperatividade do eixo HPA com o envelhecimento parece mimetizar aquela que se manifesta em resposta ao stresse crónico com níveis persistentemente mais altos de CRH, ACTH e GC, que se podem traduzir em neurodegeneração, imunossupressão, alterações metabólicas e predisposição aumentada para ansiedade e depressão.

A possível abordagem comportamental e modulação do estilo de vida têm sido cada vez mais discutidas. O fator-chave parece ser a resistência ao stresse: o envelhecimento pode ser melhorado através de intervenções que melhorem a capacidade de lidar com o stresse. Assim, a maior preocupação acerca das sociedades modernas pode ser a consequência a longo prazo do estilo de vida e esse fato deve ser tido em consideração no desenvolvimento de estratégias para prevenir doenças relacionadas com o envelhecimento. Reduzindo a perceção de stresse e incentivando comportamentos saudáveis como o exercício físico e alimentação saudável e hipocalórica podemos promover melhorias no equilíbrio anabolismo/catabolismo, na redução dos níveis de GC e nos aumentos das hormonas anabólicos, do tónus vagal e de outros processos restaurativos. Para o sucesso de tais intervenções contribuirão fatores sociais/ambientais, genéticos (cada vez mais estudados mas ainda muito pouco conhecidos) e interindividuais como o personalidade, género, idade e experiências precoces. As características individuais na resposta ao stresse no adulto predizem a longevidade e qualidade do envelhecimento, mas este é modulado por experiências stressoras prévias. Respostas disfuncionais no jovem adulto estão associadas a um envelhecimento acelerado. A melhoria da tolerância ao stresse no adulto atenua o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas. O stresse crónico e severo acelera o envelhecimento. Em contraponto, o stresse agudo ou ligeiro (mesmo que crónico) melhora o processo de envelhecimento, particularmente quando verificado em jovens, uma vez que melhora a adaptação ao stresse ao longo das suas vidas.

A possível abordagem terapêutica tem sido também alvo de muita investigação. Os problemas da suplementação com antioxidantes é que atuarão a nível sintomático e não causal, não têm um alvo com localização bem definida e não atingem com facilidade a mitocôndria. Apesar do benefício de estratégias antioxidantes não estar claro, a ingestão de quantidades adequadas de antioxidantes pode ajudar a prevenir complicações a longo prazo e ajudar a envelhecer-se com melhor qualidade. Tem-se vindo a descobrir que alguns fármacos já existentes apresentam ação antioxidante bastante acentuada e, atuando a nível causal, com resultados bastante positivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Wilson RS, Fleischman DA, Myers RA, Bennett DA, Bienias JL, Gilley DW, Evans DA. Premorbid proneness to distress and episodic memory impairment in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75:191–195.
- [2] Epel ES. Psychological and metabolic stress: A recipe for accelerated cellular aging? *Hormones*. 2009;8(1):7-22.
- [3] Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons, *Front. Neuroendocrinol.* doi:10.1016/j.yfrne.2011.08.002.
- [4] Smith GW, et al. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response and aberrant neuroendocrine development. *Neuron*. 1998;20:1093–1102.
- [5] Coste SC, et al. Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nat. Genet.* 2000;24:403–409.
- [6] Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol. Rev.* 1991;43:425–473
- [7] Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp. Gerontol.* 1999; 34:721–732.
- [8] Ginaldi L, et al., The immune system in the elderly: II. Specific cellular immunity. *Immunol. Res.* 1999; 20: 109–115.
- [9] Downing JE, Miyan JA. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol. Today.* 2000;21: 281–289.
- [10] Tsagarakis S, Grossman A. Corticotropin-releasing hormone: interactions with the immune system. *Neuroimmunomodulation.*1994;1:329–334.
- [11] Kowald A, Kirkwood TB. Towards a network theory of ageing: a model combining the free radical theory and the protein error theory. *J. Theor. Biol.* 1994;168: 75–94.
- [12] Pajovic SB, Pejic S, Stojiljkovic V, Gavrilovic L, Dronjak S, Kanazir DT. Alterations in hippocampal antioxidant enzyme activities and sympatho-adrenomedullary system of rats in response to different stress models. *Physiol. Res.* 2005;55 (4): 553–560.
- [13] Mockett RJ, Sohal RS. Oxidative stress may be a causal factor in senescence of animals. In: Robine JMV, Jeune JW, Allard B (Eds.). *Longevity Heidelberg, New York to the Limits and Beyond.* Springer-Verlag, Berlin. 1997.
- [14] Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.* 1998; 1: 69–73.
- [15] Meijer OC, Topic B, Steenbergen PJ, Jocham G, Huston JP, Oitzl MS. Correlations between hypothalamus–pituitary–adrenal axis parameters depend on age and learning capacity. *Endocrinology.* 2004;146 (3): 1372–1381.
- [16] Pardon MC. Stress and ageing interactions: A paradox in the context of shared etiological and physiopathological processes. *Brain research reviews.* 2007;54: 251-273.
- [17] Xiao C, et al. Aging associated changes in amygdalar Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) and CRH-Binding Protein in Fischer 344 rats. *Brain research.* 2006;1073-1074:325-331.

- [18] Revskoy S, Redei E. Decreased in vitro sensitivity to dexamethasone in corticotropes from middle-age rats. *Exp. Gerontol.* 2000;35:237–242.
- [19] Wu YL, Tanaka M, Yoshida M, Yokoo H, Tanaka T, Tomita M, Ishikawa M. Effect of aging on psychological stress-induced increases in noradrenaline release in the rat anterior hypothalamus: an in vivo microdialysis study. *Brain Res.* 1997;771:347–350.
- [20] Raskind MA, Peskind ER, Holmes C, Goldstein DS. Patterns of cerebrospinal fluid catechols support increased central noradrenergic responsiveness in aging and Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* 1999;46:756–765.
- [21] Ma S, Morilak D. Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in response to acute immobilisation stress. *J. Neuroendocrinol.* 2005;17:22–28.
- [22] Wilson RS, Fleischman DA, Myers RA, Bennett DA, Bienias JL, Gilley DW, Evans DA. Premorbid proneness to distress and episodic memory impairment in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75:191–195.
- [23] Frolkis VV. Stress-age syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 1993;69:93–107.
- [24] Pruessner, et al. Effects of self-esteem on age-related changes in cognition and the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004;1032:186–190.
- [25] Rachel, et al. Aged rats: sex differences and responses to chronic stress, research report. 2006.
- [26] Luine, et al. Chronic stress and neuronal function: accounting for sex and age, *Journal of Neuroendocrinology.* 2007; 19: 743-751.
- [27] Nywa Y, et al. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: correlation with age and possible predictor of longevity. 1990;76:835-841. (From bloodjournal.hematologylibrary.org by guest on January 5, 2012).
- [28] Claessens S, et al. 2011. Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences. *Psychopharmacology* 214: 141-154.
- [29] Lee J, et al. Dietary restriction increases survival of newly-generated neural cells and induces BDNF expression in the dentate gyrus of rats. *J. Mol. Neurosci.* 2000;15:105–114.
- [30] Harper, et al. Stress resistance and aging: Influence of genes and nutrition, *Mechanisms of aging and Development.* 2006;127:687-694.
- [31] Bedi M, et al. Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2000;22:1–22.
- [32] Tinna T, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response and Recovery from High-Intensity Exercise in Women: Effects of Aging and Fitness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004. 89(7):3248–3254.
- [33] Golbidi S, Laher I. Antioxidant therapy in human endocrine disorders. *Med Sci Monit;* 2010;16(1): RA9-24 (PMID: 20037503).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor António Albino Texeira, orientador deste trabalho, os meus mais sinceros e profundos agradecimentos pela sua preciosa colaboração.

Anexo

Normas de Apresentação de Artigos à Revista Portuguesa de Farmacoterapia

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos originais, nas áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas. São também aceites destaques temáticos, notas bibliográficas e cartas ao Diretor. Todos os artigos deverão ser redigidos em português, podendo ser aceites textos em inglês.

Os artigos propostos não podem ter sido objeto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Diretor.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das normas de Vancouver, cuja última revisão publicada se encontra no sítio Internet do International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/>). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta. Estas normas são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, considerando-se em vigor a última versão publicada.

Este documento pode ser copiado ou reimpresso sem autorização.

Artigos de Revisão: Estudos de revisão bibliográfica e trabalhos de síntese ou atualização. Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto datilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Elementos Comuns a Todas as Tipologias de Artigo: todos os artigos apresentados à *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ter um título, a descrição dos Autores, um corpo de texto e referências bibliográficas. Na maioria das tipologias será necessário um resumo. No caso de existirem pessoas que tenham feito contributos importantes para o artigo mas que não cumpram os critérios de autoria poderá ser incluída uma secção denominada Agradecimentos que será colocada a seguir às referências bibliográficas. Em determinadas tipologias de artigos poderão ser incluídas ilustrações no corpo de texto. O artigo terá que ter um título e um resumo em português e em inglês. Os resumos deverão ser seguidos por

palavras-chave (no máximo seis). As Referências Bibliográficas devem seguir o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver).

Artigos de Revisão:

- Conteúdo: Consistem em estudos de revisão bibliográfica, trabalhos de síntese ou atualização clínica que possam constituir instrumentos auxiliares de atualização e de aperfeiçoamento da prática clínica. Os autores são encorajados a seguir as normas PRISMA (previamente chamada QUOROM) para revisões sistemáticas e MOOSE para meta-análises de estudos observacionais. Os autores de artigos de revisão baseada na evidência podem considerar úteis as recomendações publicadas na revista *American Family Physician*.

- Dimensão: Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- Estrutura: Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). O corpo de texto é subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Conclusões. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- Corpo do artigo: A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade. A pergunta e o objetivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados no final da introdução. Os Métodos deverão descrever a metodologia usada para efetuar o processo de revisão. Devem, nomeadamente, ser indicados o tópico em revisão, definições várias (por exemplo, critérios de diagnóstico), processo utilizado para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados eletrónicas ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa, pesquisa manual de bibliografias, contacto com peritos na área para identificação de artigos relevantes) e processos e critérios de seleção dos artigos. Os Resultados devem ser apresentados de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Devem incluir os resultados da pesquisa e elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspetivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos). As Conclusões devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspetos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspetivas futuras.

- Resumo: O Resumo deve expor os objetivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspetos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objetivos, Fontes de Dados,

Métodos de Revisão, Resultados e Conclusões. Podem ser incluídos os achados qualitativos e quantitativos mais relevantes.

Organização Formal dos Artigos:

Primeira Página deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas dois ou três nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

Segunda Página deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax, endereço de correio eletrónico e endereço postal do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome, endereço de correio eletrónico e endereço postal do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

Terceira Página deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.
3. Seis palavras-chave no máximo ou curtas frases.
4. Indicação da tipologia do artigo (a que secção da revista se destina).

Páginas Seguintes: as páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página. Primeira Página a Seguir ao Texto: deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas. Primeira Página a Seguir a Referências Bibliográficas: deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

Normas de Estilo:

O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites.

1. As maiúsculas devem usar-se apenas nas seguintes situações:

- a) no título e nas principais secções do trabalho;
- b) no início do subtítulo (caso exista);
- c) na primeira palavra de todos os períodos;
- d) nas palavras principais de capítulos, subcapítulos, secções e subsecções;
- e) nas palavras dos títulos das figuras e quadros;
- f) em nomes de escalas e instrumentos de medida;
- g) em substantivos determinados por numeral ou letra;
- h) em nomes de cadeiras ou disciplinas académicas.

2. Usar sempre o nome farmacológico. Pode, se justificado, incluir-se o nome comercial em parênteses, após a primeira referência ao fármaco no texto.

3. Escrever por extenso algarismos menores que 11. As exceções são: quando se fazem comparações com números iguais ou superiores a 11, se utilizam unidades de medida, para representar funções matemáticas, quantidades fracionais, percentagens e razões. Nunca iniciar uma frase com um algarismo.

4. Usar sempre algarismos para designar tempo, data, idade, amostra e população, tamanho, resultados, dosagens, percentagens, graus de temperatura, medidas métricas e pontos numa escala

5. Por regra, não usar abreviaturas fora de parênteses. As abreviaturas utilizadas pelos sistemas de medidas (por exemplo, kg) são a exceção.

6. Os acrónimos só devem ser utilizados se fazem parte da linguagem corrente (por exemplo, OMS) ou para designar uma sigla ou uma expressão técnica que vai ser utilizada repetidamente (por exemplo, DPOC). Neste caso, o seu uso deve ser apresentado entre parênteses, depois da expressão original, na primeira vez que é utilizado no texto.

7. Devem-se evitar estrangeirismos, sempre que possível.

8. Não usar sublinhados.

9. Usar negrito apenas em títulos.

10. Usar itálico apenas nas seguintes situações: referências bibliográficas, palavras estrangeiras e nomes técnicos das classificações científicas.

11. Os símbolos estatísticos (por exemplo, t , r , M , DP , p) devem ser escritos em itálico, com exceção dos símbolos em grego.

12. A indicação da casa decimal deve fazer-se através de uma vírgula e não de um ponto final.

13. No texto, os números decimais devem ser apresentados apenas com duas casas e com arredondamento, a não ser em casos excecionais em que tal se justifique.

14. Os operadores aritméticos e lógicos, tais como $+$, $-$, $=$, $<$, e $>$, levam espaço antes e depois.

Referências Bibliográficas: As Referências Bibliográficas devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exatamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser

abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. O numeral da referência deverá ser colocado após a pontuação (ponto, vírgula, etc.). Se após uma frase houver lugar à citação de mais do que uma referência estas deverão ser separadas por vírgulas, exceto se forem sequenciais; nessa circunstância serão separadas por hífen. As referências a documentação legal deverão ser concisas mas, ao mesmo tempo, completas, incluindo informação sobre o tipo de diploma e seu número e data, o local onde foi publicado e as páginas.