



O PAPEL DE ESTRESSE E SEUS MEDIADORES HORMONAIS NA ONTOPATOGENIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Viktor I. Goudochnikov

Latin-American Chapter of International Society for DOHAD,

Santa Maria – RS, Brasil

INTRODUÇÃO

Anteriormente descreveu-se o papel de estresse e seus mediadores hormonais, glicocorticoides (GC) e catecolaminas, na etiopatogenia de vários distúrbios (DEITOS & GASPARY, 1997; GOUDOCHNIKOV, 2010), inclusive de doenças neuropsiquiátricas e distúrbios metabólicos. Porém, na época atual a mortalidade principal é causada pelas doenças cardiovasculares (CV), o que reforça a necessidade da descrição do papel de estresse e seus mediadores na etiopatogenia de tais distúrbios (ELIOT, 1992). Mais que isso, entre todas as doenças CV, a hipertensão arterial sistêmica se destaca como distúrbio altamente prevalente e como um dos principais fatores de risco para doença coronária do coração, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal, o que explica nossa intenção de destinar mais espaço neste trabalho exatamente para hipertensão.

O PAPEL DE ESTRESSE E SEUS MEDIADORES NA ETIOPATOGENIA DE DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES

Em primeiro lugar, devemos frisar que este assunto já era a prioridade para o fundador do conceito de estresse, pesquisador canadense Hans Selye. Depois de passar várias décadas, os diferentes autores continuam destacar a importância de estresse para a etiopatogenia de doença isquêmica do coração e do infarto agudo de miocárdio, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial sistêmica, focalizando sua atenção em parte nas catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, bem como outras substâncias pressogênicas: angiotensina II, arginina-vasopressina e endotelina.

Porém, nosso principal enfoque será nos GC, inclusive porque estes compostos estão usados como importantes fármacos de ação anti-inflamatória e imunossupressiva em muitas áreas de medicina moderna. De fato, os níveis elevados de GC endógenos nos líquidos biológicos (saliva, componentes de sangue) servem como importante indicador para formação das placas de aterosclerose e processo de calcificação nos vasos sanguíneos. Mais que isso, os GC potencializam a ação vasoconstritora de catecolaminas, angiotensina II e endotelina e ao mesmo tempo, inibem a formação de substâncias vasodilatadoras, óxido nítrico e prostaciclina. Infelizmente, o uso prolongado de GC em doses elevadas na reumatologia, para o tratamento de asma brônquica e nos pacientes transplantados é capaz de provocar maior mortalidade, inclusive de doenças CV.

Vários autores destacam que ação patogênica de GC em excesso é pleiotrópica, desde que seu uso exagerado resulta em maior risco de todos os componentes da síndrome metabólica: resistência insulínica e diabetes mellitus do tipo 2, obesidade e dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e hipercoagulação sanguínea. Por outro lado, os GC se destacam na etiopatogenia de depressão e alguns outros distúrbios neuropsiquiátricos. Entretanto, a depressão psíquica serve como importante fator de risco para doenças CV e também, como transtorno que agrava muito a situação após o infarto agudo de miocárdio, aumentando a mortalidade ou pelo menos, dificultando enormemente a recuperação. Afinal, a depressão e estresse parecem ter os mecanismos fisiopatológicos semelhantes.

Vale frisar que o estresse tem a contribuição significativa para doenças CV, inclusive a hipertensão na medicina ocupacional. Por outro lado, o manejo de estresse tem interesse principal na reabilitação CV, desde que a mortalidade de pacientes deprimidos é relacionada aos distúrbios CV. De fato, no mundo moderno, cheio de demandas, datas limite e frustrações, muitas pessoas são expostas ao estresse, inclusive no trabalho, especialmente na idade intermediária (de 35 a 54 anos). Além disso, com a chegada de menopausa (aproximadamente aos 50 anos de idade), as mulheres perdem a proteção estrogênica anti-hipertensiva, provavelmente baseada na produção estimulada de substâncias vasodilatadoras.

O PAPEL DE GLICOCORTICÓIDES NA ONTOPATOGENIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Especialmente significativa é a importância de GC como alvos e mediadores dos fenômenos de imprinting / programação, dentro do paradigma de origens desenvolvimentistas de saúde e doença – DOHAD. Este paradigma foi elaborado, em primeiro lugar, numa série de trabalhos epidemiológicos 20 a 30 anos atrás e logo em seguida, nos estudos biomédicos, usando os modelos experimentais de animais de laboratório para avaliar os mecanismos fisiopatológicos destes fenômenos. Especificamente, os modelos experimentais mostraram com clareza que a administração de GC exógenos nos animais de laboratório (principalmente, ratos e ovelhas) na gestação resulta em hipertensão na sua prole que se amplia ao longo da ontogenia pós-natal. Logo surgiu a necessidade de explicar esta capacidade patogênica de GC e paradoxalmente, os órgãos principais que se destacam nesta explicação são os rins e não o sistema CV.

De fato, o uso de GC exógenos no final de gestação e no início da vida pós-natal causa a diminuição do número de nefrons, principais unidades morfo-funcionais dos rins. Parece que parcialmente, tal ação patogênica de GC está relacionada com sua capacidade de acelerar a maturação de vários tecidos na transição entre a vida pré- e pós-natal, com diminuição de proliferação e aumento do grau de diferenciação celular. Mas o que importa muito mais neste cenário fisiopatológico é o conjunto das consequências de tal diminuição do número de nefrons na vida pós-natal e até a velhice. Aqui temos que frisar primeiro que os rins, bem como outros órgãos importantes, tais como coração, são altamente complexos e não apresentam de modo significativo a capacidade regenerativa, especialmente na vida adulta. Portanto, para suprir as necessidades do corpo em crescimento, os nefrons restantes em número menor, sofrem uma certa hipertrofia, porém a hiperfiltração deles, ao longo do tempo provoca o desgaste acelerado que se revela em aumento da pressão arterial, proteinúria e queda mais rápida nas funções dos rins, chegando finalmente à sua insuficiência. Não é de surpresa, então, que o exito resultante desta história fisiopatológica é a diminuição significativa de sobrevivência, principalmente na idade intermediária e na velhice.

Obviamente, este mecanismo fisiopatológico é importante, em primeiro lugar, para hipertensão, porém existem outras explicações que descrevem como os GC aumentam o risco de doenças, nesta vez através de alterações nos próprios órgãos do sistema CV. Nos modelos experimentais mostrou-se que a administração neonatal de GC diminui a proliferação celular no coração, causando assim a diminuição de sua reserva funcional e maior tendência para a hipertrofia cardíaca na vida posterior. Entretanto, a hipertrofia, principalmente do ventrículo esquerdo, serve como importante fator de risco de insuficiência cardíaca posteriormente. Além disso, o excesso precoce de GC causa o desequilíbrio entre o crescimento de cardiomiócitos e o número de capilares acompanhantes, devido a capacidade destes hormônios de inibir a angiogênese. Como resultado disso, se forma a predisposição para menor perfusão coronária, o que pode ter o papel crítico nas situações de sobrecarga funcional do coração durante o estresse.

Além disso, sugere-se que o ambiente adverso no período perinatal é capaz de interferir na biossíntese de elastina, uma importante proteína de grandes artérias, responsável pela sua elasticidade e portanto, o fluxo do sangue contínuo durante a diástole. Vale frisar que a elastina quase não se forma na vida pós-natal, mas isso não afeta de imediato a sobrevivência, devido a sua meia-vida extremamente longa, acima de 40 anos. Porém, com o tempo, durante as décadas e por causa de estresse mecânico constante, a capacidade elástica de parede arterial comeca aos poucos a diminuir, o que explica parcialmente aumento quase universal da pressão arterial com a idade. O problema é que no caso de menor conteúdo da elastina, devido a influência de ambiente adverso precoce, inclusive com excesso de GC no período perinatal, a vida útil e sem falhas do sistema CV pode diminuir. É claro que nos vasos sanguíneos existe o mecanismo compensatório, i.e. a síntese de colágeno, mas infelizmente, este mecanismo é acompanhado pelo aumento da espessura de parede vascular e não restabelece a elasticidade necessária, deixando os vasos mais vulneráveis para o impacto do estresse mecânico.

Afinal, a hipercolesterolemia materna na gestação, inclusive em consequência de hiper cortisolismo, pode causar o aumento dos depósitos de gordura no feto e a progressão mais rápida de aterosclerose na prole.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na verdade, o estresse crônico e intenso é capaz de gerar a exposição elevada aos GC endógenos de tal maneira, que pode aumentar a predisposição para as doenças relacionadas à idade e ao envelhecimento, inclusive a longo prazo, se tal exposição acontece já durante a ontogenia precoce, pré- e pós-natal. Isto é especialmente importante nos casos de trabalho infante-juvenil, desde que o estresse crônico de tal trabalho e condições adversas em geral servem de modo cumulativo para os fenômenos de embedding biológico na vida pós-natal, acrescentando assim na complexidade do modelo ontogenético.

Portanto, anteriormente pesquisamos na literatura mundial, se existem meios para diminuir o impacto adverso de estresse exagerado ou de GC em excesso. Descobriu-se que vários hormônios e alguns compostos não hormonais são capazes de diminuir os efeitos indesejáveis de GC tanto no período perinatal, como na vida adulta. Entre eles podem ser citados melatonina e esteroides neuroativos, somatolactogênicos e peptídeos relacionados, bem como alguns antioxidantes. O problema principal é que para seu uso amplo em conjunto com GC são necessários estudos aprofundados e ensaios clínicos abrangentes. Por isso, vale a pena, por nosso ver, prestar maior atenção atualmente nos meios não medicamentosos anti-estresse. Mas isto já seria o assunto importante para um dos nossos estudos no futuro próximo.