

S T R E S S

P. Riet Corrêa

Com o fim de divulgar entre nós as magníficas idéias de Selye sobre o síndrome geral de adaptação, apresentamos, com a devida permissão do autor, um resumo de seu livro que leva o mesmo título.

CONCEITO

É a capacidade de adaptação aos estímulos externos um dos caracteres mais expressivos dos seres vivos. Em contato permanente com o meio exterior, o ser vivo ou a ele se adapta ou perece. Isto é tanto verdade para os seres inferiores como para os superiormente organizados. Da sua maior ou menor capacidade de adaptação dependerá a sua sobrevivência.

Denomina-se stress ou reação de adaptação a soma dos fenômenos apresentados por um indivíduo em consequência de uma excitação ou estímulo. A observação clínica e a experimentação revelaram que há dois tipos de reações de adaptação: as reações específicas, como as reações sorológicas com antígenos específicos, hipertrofia muscular em consequência do trabalho muscular, proliferação da pele como resposta à pressão ou à fricção, etc., e as reações inespecíficas, com sintomatologia vária, em larga margem independente da natureza do excitante. A finalidade biológica deste último tipo, que é o que aqui vamos abordar, é aumentar a resistência aos estímulos inespecíficos.

A reação de adaptação inespecífica caracteriza-se por uma série de modificações morfológicas e funcionais, entre as quais contam-se: aumento do córtice suprarrenal acompanhado de aumento de secreção, involução do timo e de outros órgãos linfáticos, úlceras gastro-intestinais, certas modificações do metabolismo e da resistência do organismo.

RELAÇÕES COM OUTROS CONCEITOS

Vejamos as relações existentes entre este novo conceito de reação de adaptação e ou-

tros conceitos antigos com os quais está mais ou menos ligado.

O termo *homeóstase* foi criado por Cannon para indicar o esforço contínuo realizado pelo organismo para manter constante a composição do meio interno. O alto grau de especialização que atingiram as células dos organismos superiores exige condições especiais do meio interno, em que vivem, tornando necessários o aparecimento e a especialização de aparelhos como o digestivo, o respiratório, o urinário, etc., que asseguram, por um lado, os alimentos indispensáveis e, por outro lado, o afastamento dos detritos celulares a medida que se vão formando. Claude Bernard, com a sua enorme capacidade de penetração na profundidade dos fenômenos biológicos dizia que "todos os mecanismos vitais por variados que sejam, só têm um objeto: manter a constância das condições de vida no meio interno". A regulação das constantes fisiológicas, como a taxa glicêmica, a taxa de uréia sanguínea, a da temperatura, etc., nada mais são do que expressões da homeóstase. E muitos mecanismos que participam da homeóstase são comuns à reação de adaptação.

O *choque* é um estado de profunda depressão física e mental causada pelos mais variados agentes patológicos. Caracteriza-se o choque principalmente por depressão nervosa, hipotermia, diminuição da volemia e por outros sintomas menos importantes. Considera-se, geralmente, o choque como uma manifestação passiva sem relação com o fenômeno de defesa. À luz do moderno conceito de reação de adaptação, constitui ele apenas a primeira fase deste fenômeno que automaticamente desencadeia uma série de reações necessárias para aumentar a resistência orgânica.

A *crise hemoclásica* de Widal apresenta-se como um síndrome em que a leucopenia, hipotensão, diminuição da coagulabilidade de sangue, albuminúria, febre, etc., dominam o quadro clínico. Este síndrome é ocasionado pelas doenças infecciosas agudas, frio, etc. Muito provavelmente estes sintomas consistam em manifestações de reação de adaptação.

Também deve pertencer a este mesmo grupo o síndrome *toxi-poli-peptídico*, que se observa na insuficiência aguda do fígado, nas queimaduras, traumatismos, etc.

Vem a seguir o conceito de *terapêutica inespecífica* que é baseado no fato de que a administração de certas substâncias inespecíficas aumenta a resistência a várias doenças. É mais do que provável que este fenômeno esteja relacionado com a reação de adaptação.

Por último, a chamada doença *post-operatória* que ocorre após as intervenções cirúrgicas importantes e que tanto tem atraído a atenção dos cirurgiões. Está estabelecido já que ela corresponde à reação de alarme.

Em suma, numerosas manifestações da reação de adaptação foram descritas por vários autores sob diversas denominações. O fato interessante é que todas estas modificações são apenas manifestações de um síndrome que visa auxiliar as defesas do organismo.

IMPORTANCIA

O interesse pela reação de adaptação aumentou recentemente como resultado de investigações que sugerem que muitas afecções importantes, como a hipertensão arterial, a nefroesclerose, certas formas de reumatismo, etc., podem representar um subproduto de reações endócrinas. Estas doenças podem, então, ser consideradas como *doenças de adaptação*, isto é, o resultado de defeituosa reação adaptativa a estímulos estranhos.

DEFINIÇÕES

Por *resistência específica* se entende este tipo de reação contra um tipo especial de excitação e por *resistência inespecífica*, a reação contra qualquer estímulo diferente daquele ao que o organismo está adaptado. *Energia de adaptação* quer dizer a maior

ou menor facilidade com que o organismo adquire resistência aos estímulos. *Estímulo de alarma* ou *agente estressante* é qualquer agente que produza a reação. Estímulos locais fracos produzem reações igualmente fracas, enquanto que estímulos intensos produzem reações intensas, como o frio, o calor, a radiação solar, as intoxicações, as infecções, a excitação nervosa, a fadiga muscular, etc. A reação de adaptação não é necessariamente um fenômeno patológico, desde que seja o resultado de excitações fracas e repetidas a que todos estão sujeitos na vida diária.

EVOLUÇÃO

Se um indivíduo fôr exposto prolongadamente a uma excitação, a reação de adaptação evolverá em três fases distintas:

1.^o — A *reação de alarma* que se define como o conjunto de fenômenos inespecíficos produzidos por uma repentina exposição a um estímulo ao qual o organismo não estava qualitativa nem quantitativamente adaptado. Alguns destes fenômenos são passivos e constituem o choque, como a hipotermia, hipotensão arterial, hemoconcentração, aumento da permeabilidade capilar, hipocloremia, depressão do sistema nervoso, etc.; outros são manifestações ativas de defesa contra o choque, como a hipertrofia do córtice suprarrenal, hipersecreção cortical, hipercloremia, etc. Comumente a reação de alarma evolue em duas fases distintas que poderíamos chamar choque e contra-choque ou anti-choque.

2.^o — A *fase de resistência* define-se como o conjunto de reações inespecíficas produzidas pela ação prolongada de um estímulo ao qual o organismo se adaptou. Caracteriza-se por um aumento da resistência ao agente ao qual o organismo foi exposto e é geralmente acompanhado por uma diminuição da resistência a outros tipos de excitações. Tem-se a impressão que, durante a fase de resistência, a adaptação a um agente é obtida a custa da resistência a outros agentes.

3.^o — A *fase de esgotamento* representa o conjunto de reações igualmente inespecíficas produzidas por uma longa exposição ao excitante ao qual o organismo se adaptou, mas que não pôde manter-se indefinidamente.

MANIFESTAÇÕES DO SÍNDROMO DE ADAPTAÇÃO

Vamos repassar agora os principais aparelhos e sistemas com o fim de registrar as modificações morfológicas e funcionais que eles apresentam no decorrer do síndrome de adaptação.

Sangue — Há aumento de números de plaquinhas e diminuição do tempo de coagulação e de sangria. A ocorrência freqüente de trombose pode ser atribuída a estes fatos. Na primeira fase há aumento do número de hemácias por concentração do sangue e também porque o baço e a medula óssea lançam glóbulos vermelhos na circulação; mais tarde o número diminui por aumento da volemia. Quanto à fórmula leucocitária podem assinalar-se as seguintes modificações. Há inicialmente leucopenia, mas na fase de anti-choque produz-se aumento de leucócitos. Os animais, quando a leucopenia persiste, geralmente morrem na fase de choque. Os eosinófilos diminuem de número, sendo muitas vezes necessário contar 700 a 800 leucócitos para encontrar um eosinófilo. Posteriormente seu número aumenta. Há constantemente marcada linfocitopenia; a suprarrenalectomia a impede.

Aparelho circulatório — Em geral não há modificações. A exposição prolongada a certos tipos de excitantes, em condições experimentais especiais pode causar, entretanto, hipertensão arterial, periarterite nodosa, inflamação das arteríolas renais, formação de nódulos fibrosos no coração, etc.

A pressão arterial sobe imediatamente após a excitação, em consequência da superprodução de adrenalina. A secção dos nervos esplâncnicos das suprarrenais impede o aparecimento desta fase hipertensiva. Posteriormente a pressão arterial cai. A hipotensão é característica do choque. Mais tarde a pressão sobe novamente e há tendência à hipertensão e à nefroesclerose.

Sistema linfático — O timo é sede de uma brusca involução durante a reação de alarma devido ao aumento da secreção cortico-suprarrenal pois que se pode impedi-la tanto pela hipofisectomia como pela suprarrenalectomia. A diminuição do peso do timo é precedida por sinais histolíticos de picnose nuclear seguida de completa destruição dos tímócitos. Os grandes macrófagos englobam os tímócitos mortos e os transportam por via linfática. Quando a involução é muito rápida pode acontecer que o timo apresente

edema com pontos hemorrágicos. Durante a fase de resistência, o timo tende a voltar ao normal mas na fase de esgotamento sofre novo processo de involução.

Os gânglios linfáticos, o baço e outras formações linfóides, embora menos afetadas que o timo, sofrem geralmente modificações involutivas semelhantes.

Aparelho respiratório — Apresenta alterações muito discretas. Tem-se registado transudato pleural, hiperhemia e edema.

Aparelho digestivo — As úlceras gastro-intestinais são características da fase de choque. São elas mais freqüentes no estômago e no intestino delgado. A ulceração pode ser seguida de hemorragia e mais raramente de perfuração. São mais freqüentes nos animais suprarrenalectomizados.

Estas úlceras são provavelmente comparáveis às erosões gastro-intestinais agudas freqüentemente observadas durante o choque no homem, após queimaduras ou em consequência de intensa excitação emocional.

Nos casos de excitação violenta, a parte do ceco, que no rato corresponde ao apêndice vermicular do homem, pode apresentar edema hemorrágico muito semelhante ao que se observa durante a primeira fase da apendicite aguda. É muito possível que certos casos de apendicite aguda criptogenética constituam uma manifestação da reação de alarma.

O fígado e o pâncreas podem apresentar moderada involução.

Metabolismo — A *temperatura* desce na fase de choque, principalmente se a defesa fôr impedida pela extirpação da suprarrenal ou da hipófise. Na fase de resistência há hipertermia.

O *metabolismo básico* desce também durante o choque, mas normaliza-se depois, na segunda fase.

A *taxa glicêmica* sobe imediatamente após a excitação devido à descarga de adrenalina e desce mais tarde. No que chamamos anti-choque, sobe novamente e novamente pode descer na fase de esgotamento. Este fenómeno é completamente independente da natureza do excitante. Nos animais hipofisoprivos e suprarrenoprivos a hiperglicemia é muito rara.

O *metabolismo das gorduras* diminui na reação de alarma, sobe ao normal na fase de resistência e desce na fase de esgotamento.

Fato análogo passa-se com o *colesterol*.

No *metabolismo mineral*, entre outras modificações, pode assinalar-se a queda do *Cl* e do *Na* na primeira e na terceira fase.

Aparelho urinário — O rim não revela modificações durante a reação de adaptação senão excepcionalmente. Entretanto, algumas vezes tem-se observado o aparecimento de nefroesclerose e nefrites no curso de experiências desta natureza.

Aparelho genital — Com respeito ao aparelho genital, observa-se involução das gônadas e dos caracteres sexuais secundários e terciários. A explicação para este fato poder-se-ia encontrar na diminuição da produção do hormônio gonadotrófico da hipófise em benefício da formação da ACTH. Certas irregularidades menstruais caberiam dentro deste quadro.

Glândulas endócrinas — As células do lobo anterior da hipófise apresentam frequentemente diminuição de suas granulações típicas, principalmente das eosinófilas. A hipertrofia e a hiperplasia das células basófilas do rato produzidas por uma excitação prolongada poderiam perfeitamente justificar o aumento da secreção de ACTH.

Pode a *tireóide* apresentar sinais de atrofia na fase de choque, mas com mais frequência encontra-se hipertrofiada na fase de resistência. A instalação de um síndrome de Basedow em consequência de uma emoção violenta, à luz destas idéias, poderia ser devida a uma reação de adaptação exagerada.

Especialmente o córtice da *suprarrenal* apresenta acentuadas alterações durante o síndrome geral de adaptação. Na reação de alarma produz-se hipertrofia das células acompanhada de diminuição dos lipídios, ácido ascórbico, etc. Estas modificações são consideradas como sinal de aumento de atividade endócrina. A hiperplasia própria-mente dita é muito rara.

Tôdas estas modificações começam durante as primeiras horas da reação de alarma e continuam progredindo quando aparecem os primeiros sinais do anti-choque.

Durante a fase de resistência o peso do córtice suprarrenal mantém-se elevado, mas os lipídios, o ácido ascórbico, o colesterol, etc., que haviam diminuído por ocasião da reação de alarma, reaparecem, podendo mesmo sobrepassar os valores médios normais.

Na fase de esgotamento, o córtice conserva o aspecto que possuía na primeira fase mas, além disso, podem encontrar-se pequenas zonas hemorrágicas com necrose e fenô-

menos degenerativos atribuídos ao esgotamento da glândula por excessiva atividade.

As alterações descritas na suprarrenal do homem durante a reação de adaptação são semelhantes às encontradas no rato.

A hipofisectomia impede a hipertrofia do córtice mas não tem ação sobre a região medular.

Se durante a fase de resistência a um estímulo expuser-se o organismo a um estímulo de alarma diferente, as taxas de colesterol e de ácido ascórbico caem novamente.

Os grânulos de cromafina das células de medulo-suprarrenal desaparecem nos primeiros cinco minutos após a excitação de alarma. A secreção de adrenalina é governada pelos esplâncnicos, como pode demonstrar-se pela sua secção.

Resistência orgânica — Provavelmente a consequência funcional mais importante da reação de alarma está representada pela variação da resistência do organismo. Se um animal for tratado durante muito tempo por uma dose sub-letal de estímulo de alarma, sua resistência a um aumento da dose, ainda que se conserve sub-letal, diminui durante a fase de choque para remontar na fase de anti-choque. Na fase de resistência nota-se um marcado aumento da adaptação àquele estímulo. Se, porém, o estímulo se prolongar além de certo tempo, presenciarse-á um desequilíbrio que conduzirá à morte.

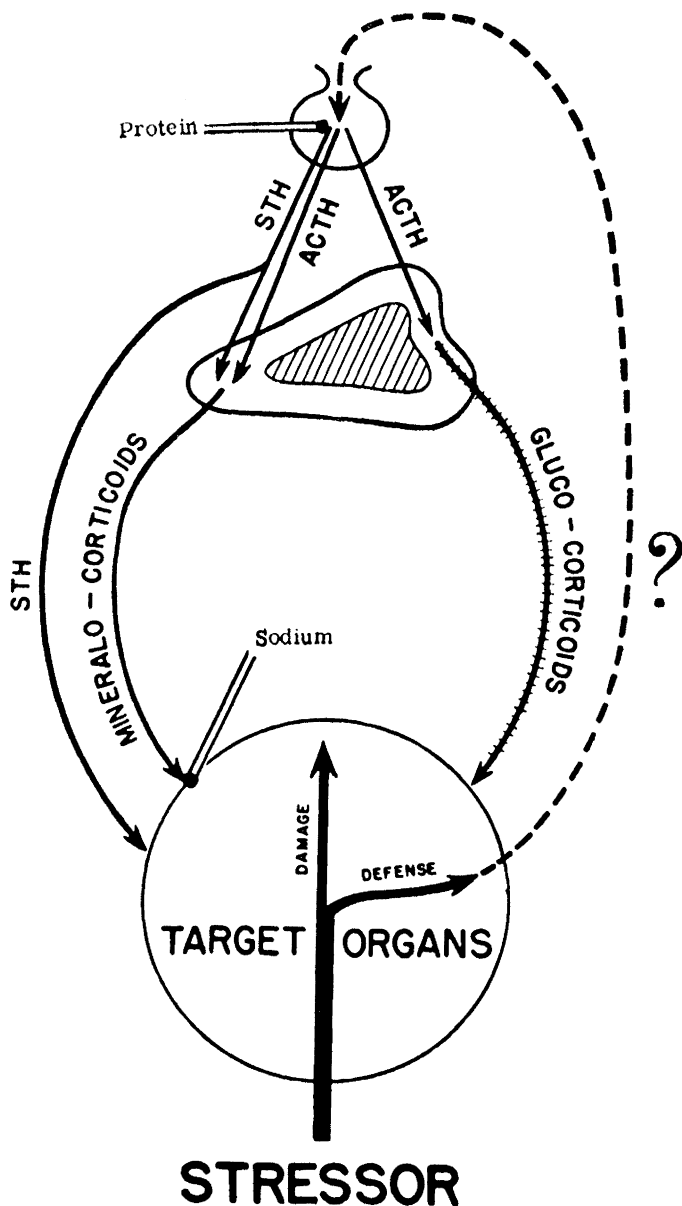
A resistência inespecífica ou cruzada (isto é, resistência a um agente diferente do que a provocou) pode ser explicada pela reação de adaptação. Durante a fase de choque a resistência inespecífica diminui mais que a específica. Por outro lado, na fase de anti-choque há um aumento da capacidade do organismo para resistir a vários tipos de excitantes e não apenas àquele que o provocou. Esta resistência cruzada nunca é tão grande como a resistência específica ao agente que produziu a reação de alarma.

Embora ainda não perfeitamente comprovada, admite-se que a resistência cruzada durante o anti-choque seja devida ao aumento da secreção de corticóides pela suprarrenal.

A descoberta de que o tecido linfático produz e armazena anti-corpos despertou novo interesse pela resistência cruzada. Sabe-se que, nos camundongos, certos agentes tóxicos libertam anti-corpos dos linfócitos, mas exclusivamente em presença das suprarrenais.

A reação de alarma produz excessiva secreção de ACTH pela prehipófise que por sua vez excita o córtice suprarrenal de forma a produzir um excesso de corticóides que, como já vimos, têm o poder de lisar os linfócitos libertando os anti-corpos.

por via humoral e alcança a hipófise anterior, estimulando a produção de ACTH e de STH a custa das outras secreções pré-hipofisárias. O ACTH e o STH por via sanguínea, vão excitar a região cortical da suprarrenal aumentando a produção de corticóides.



Vê-se, por aí, o papel importante que a reação de adaptação representa na imunidade.

MECANISMO

Parece certo que a excitação, qualquer que seja a sua natureza, propaga-se pelo sistema nervoso, por via do hipotálamo, ou

des. A estes cabe, em última análise, a responsabilidade pelos efeitos da reação de adaptação. A administração de corticóides supre perfeitamente a ausência daquelas glândulas.

Problemático é ainda, pois está em fase de investigação, o mecanismo pelo qual os corticóides produzem cada uma daquelas alterações acima citadas.

DOENÇAS DE ADAPTAÇÃO

Diante do que foi exposto, não é de surpreender que muitas doenças do homem sejam distúrbios do mecanismo de adaptação. É evidente que as doenças de adaptação representam em Patologia um papel tão importante como o que representa em Fisiologia o síndrome de adaptação.

As doenças que podem ser consideradas como possivelmente pertencentes ao grupo das doenças de adaptação são:

Hipertensão arterial
periarterite nodosa
arteriosclerose
nefroesclerose
nefrites
reumatismo criptogénico
eclampsia
involução do timo
apendicite criptogénica
amigdalite
síndrome de Cushing
choque
úlceras gastro-intestinais.

CONCLUSÃO

Muito falta ainda para elucidar completamente este assunto que, por assim dizer, recém entra na actualidade médica. Se estas idéias forem confirmadas, de grande destaque será a posição das glândulas de secreção interna na clínica prática.

Muitos problemas ainda estão por ser resolvidos satisfatoriamente.

Para outros já começa a esboçar-se uma explicação razoável como, por exemplo, a variedade de doenças produzidas pelo mesmo mecanismo e as reacções prejudiciais.

Quanto ao primeiro destes problemas, pareceria difícil que um único mecanismo (o da variação da produção dos hormônios corticais) fôsse responsável por doenças aparentemente tão diversas. Selye, o genial autor desta nova teoria, a mais recente e a mais revolucionária da História da Medicina moderna, dá disso uma explicação persuasiva. Diz, por exemplo, que a predisposição hereditária, um locus de menor resistência, em um ou outro órgão, o regime alimentar, etc., podem influir na resposta ao estímulo. Em certos animais tratados com a DCA, produzem-se lesões renais, em outros lesões cardíacas, etc. Na época em que a etiologia da tuberculose não era conhecida deveria parecer pouco provável que um simples micro-organismo pudesse produzir doenças tão diversas como o mal de Pott, a tuberculose pulmonar, o lúpus da pele.

Outra objecção rebatida pelo mesmo autor diz respeito ao fato desta reacção defensiva poder ocasionar o aparecimento de doenças, isto é, o efeito oposto ao que se propõe. Também isto não seria novidade, pois que a reacção anafílática, fenómeno essencialmente defensivo, pode eventualmente conduzir à morte.

Ressalta mais a importância desta teoria o progressivo domínio das doenças infecciosas pelos antibióticos. Calcula-se, com base em dados estatísticos, que, em um futuro próximo, 50 % das causas de morte nos E. U. U. serão constituídas por uma ou outra doença de adaptação.

Apresentamos a seguir um quadro das chamadas doenças de adaptação em consequência de insuficiente ou excessiva reacção adaptativa.

Doenças de adaptação	hiperfunção	primária	{	síndrome de Cushing cromafinomas estreitamento da artéria renal.
		secundária	{	hipertensão arterial (alguns tipos) periarterite nodosa arterioesclerose nefroesclerose nefrites (alguns tipos) reumatismo criptogénico eclampsia involução do timo apendicite (alguns tipos)
	hipofunção	primária	{	doença de Simmond doença de Addison
		secundária	{	choque erosões gastro-intestinais agudas