

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Giovana Capelini de Oliveira
Rebeca Emilia Borges

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO FUNCIONAMENTO DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

SÃO PAULO
2023

Giovana Capelini de Oliveira – RA: 011830

Rebeca Emilia Borges – RA: 007505

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO FUNCIONAMENTO DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

SÃO PAULO

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Oliveira, Giovana Capelini de
A influência do estresse no funcionamento do trato gastrointestinal /
Giovana Capelini de Oliveira, Rebeca Emilia Borges. -- São Paulo:
Centro Universitário São Camilo, 2023.
44 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2023.

1. Doença de Crohn 2. Eixo HPA 3. Microbiota 4. Proctocolite 5.
Síndrome do intestino irritável I. Borges, Rebeca Emilia II. Xylaras, Beatriz
Duarte Palma III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.33

Giovana Capelini de Oliveira
Rebeca Emilia Borges

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO FUNCIONAMENTO DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

São Paulo, 24 de maio de 2023

Professor Orientador (Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras)

Professor Examinador (Profa. Dra. Denise Barcelos)

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de começar agradecendo a Deus por nos dar um propósito de vida e aos nossos familiares e amigos por todo apoio e suporte que nos deram durante esses anos de faculdade. Por nos apoiarem em todas as decisões e em todos os momentos sejam eles bons ou ruins. Com certeza foi fundamental para chegarmos até aqui.

Um agradecimento também a todos os nossos professores, em especial a nossa orientadora, que foram essenciais em todo nosso processo de aprendizagem. Obrigada por cada aula ensinada, por toda paciência e cuidado com todos os alunos que passam pelo Centro Universitário São Camilo. Nada disso seria possível sem vocês.

Obrigada,
Giovana e Rebeca.

RESUMO

O estresse é definido por uma resposta não específica do corpo a uma demanda que pode ser induzida por estímulos psicológicos, ambientais ou fisiológicos que interrompem a homeostase. A tentativa de adaptação do organismo a esses estímulos pode afetar o eixo cérebro-intestino que envolve interações entre os componentes neurais incluindo o sistema nervoso autônomo, o sistema nervoso central, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a resposta intestinal (incluindo a barreira intestinal, a microbiota luminal e a resposta imune intestinal). A estimulação do Sistema Nervoso Central pelo estresse tem um efeito direto no sistema nervoso gastrointestinal específico que, associado à reatividade do indivíduo e fatores psicossociais, pode afetar significativamente o funcionamento normal do trato gastrointestinal mediante a alteração na motilidade ou espasmo intestinal, na diminuição ou aumento de secreção de hormônios e, finalmente, na irritação gastrointestinal. Neste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica em artigos acadêmicos pesquisados de bancos de dados digitais como Scielo, PubMed e Google Acadêmico buscando evidências da influência do estresse crônico em doenças associadas ao trato gastrointestinal como a síndrome do intestino irritável (SII), a Doença de Crohn e a retocolite ulcerativa.

Palavras-chave: Eixo HPA. Microbiota. Síndrome do Intestino Irritável. Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.

ABSTRACT

Stress is defined by a non-specific response of the body to a demand that can be induced by psychological, environmental or physiological stimuli that disrupt homeostasis. The organism's attempt to adapt to these stimuli may affect the brain-gut axis that involves interactions between neural components including the autonomic nervous system, the central nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the intestinal response (including the intestinal barrier, the luminal microbiota and the intestinal immune response). Stimulation of the Central Nervous System by stress has a direct effect on the specific gastrointestinal nervous system which, associated with the individual's reactivity and psychosocial factors, can significantly affect the normal functioning of the gastrointestinal tract by altering intestinal motility or spasm, decreasing or increasing hormone secretion and finally gastrointestinal irritation. In this work, a bibliographic review was carried out on academic articles researched from digital databases such as Scielo, PubMed and "Google Acadêmico", seeking evidence of the influence of chronic stress on diseases associated with the gastrointestinal tract, such as irritable bowel syndrome (IBS), Crohn's Disease and ulcerative colitis.

Keywords: HPA axis. Microbiota. Irritable bowel syndrome. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estímulos estressores internos e externos	15
Figura 2 – Estrutura madura do sistema de estresse	18
Figura 3 – Eixo do estresse	22
Figura 4 – Divisão do Sistema Nervoso até o Sistema Nervoso Entérico	23
Figura 5 – Respostas neuronais, endócrinas e imunes	27
Figura 6 – Endoscopia de pacientes com Doença de Crohn e Colite Ulcerativa...	29
Figura 7 – Feedback negativo cortisol	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Sintomas nas fases na Síndrome da Adaptação Geral do estresse... 17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
CRF	Fator de Liberação de Corticotropina
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GC	Glicocorticoide
GI	Gastrointestinal
HCL	Ácido Clorídrico
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
MC	Mastócito
MI	Microbiota Intestinal
RCU	Retocolite Ulcerativa
RNA	Ácido ribonucleico
SAG	Síndrome da Adaptação Geral ao Estresse
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SN	Sistema Nervoso
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNPS	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TGI	Trato Gastrointestinal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVOS GERAIS	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3	MATERIAIS E MÉTODOS	14
4	DESENVOLVIMENTO	15
4.1	ESTRESSE.....	15
4.2	SISTEMA NERVOSO	18
4.3	HORMÔNIOS LIGADOS AO ESTRESSE	19
	4.3.1 CORTISOL.....	20
	4.3.2 ADRENALINA	21
4.4	SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO.....	22
4.5	MICROBIOTA INTESTINAL.....	24
4.6	DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	26
4.7	DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	26
	4.7.1 RETOCOLITE ULCERATIVA.....	27
	4.7.2 DOENÇA DE CROHN.....	28
	4.7.3 SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL.....	29
4.8	DOENÇAS GASTROINTESTINAIS E O ESTRESSE	30
	4.8.1 DOENÇA DE CROHN E O ESTRESSE	31
	4.8.2 RETOCOLITE ULCERATIVA E O ESTRESSE	32
	4.8.3 SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E O ESTRESSE.....	32
4.9	USO DE CORTICOIDES EM DIIS RELACIONADAS AO ESTRESSE	33
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

Hans Selye, em seu trabalho “The Stress of Life”, define estresse como: uma resposta não específica do corpo a uma demanda. Essa é reconhecida até hoje como a definição fisiológica mais simples do que acontece dentro de nossos corpos quando sofremos alterações em nosso equilíbrio confortável. Essa demanda pode ser induzida por um estressor psicológico, ambiental ou fisiológico que interrompe a homeostase (MOLONEY *et al.*, 2016) levando o organismo a tentativa de adaptação caracterizada pelo aumento da secreção de cortisol e adrenalina, manifestando sintomas que podem desencadear condições patológicas em todo o organismo incluindo a microbiota intestinal.

Conseqüentemente, os resultados estão relacionados com a reação do indivíduo e dependem do seu equilíbrio mental, físico e emocional. Essas reações podem ser classificadas como de natureza positiva ou negativa. A primeira delas, denominada de eustresse, ocorre quando a pessoa se encontra num nível ideal de esforço, mesmo estando sob pressão. Já a segunda, chamada distresse, corresponde ao estresse que pode causar doença, estando relacionado a monotonía, falta de estímulos e sobrecarga (LU *et al.*, 2021).

A resposta do organismo ao estresse evolui de acordo com três fases, primeiro, a fase de alerta, ela ocorre quando o indivíduo entra em contato com o agente estressor. Caso este permaneça, se inicia a fase de resistência que começa quando o corpo tenta voltar a homeostase se adaptando ao problema ou tentando eliminá-lo. Se o organismo apresentar falhas no processo de adaptação aos estímulos permanentes e excessivos podem surgir diversos comprometimentos físicos em forma de doença, o que é conhecido como a fase de exaustão. É nessa última fase que o organismo pode expressar alterações no TGI, por exemplo.

A estimulação do Sistema Nervoso Central pelo estresse tem um efeito direto no sistema nervoso gastrointestinal (GI) específico, conhecido como sistema nervoso entérico (SNE). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) faz parte do mecanismo de resposta ao estresse. Realiza a manutenção de eventos fisiológicos regulando tanto a produção quanto a secreção de cortisol que é um hormônio do estresse envolvido na resposta ao estresse físico e/ou emocional.

De fato, o estresse tem um efeito direto no eixo cérebro-intestino, formado pelo SNE conectado bidirecionalmente ao cérebro por vias parassimpáticas e

simpáticas. Os principais efeitos do estresse na fisiologia intestinal incluem: 1) alterações na motilidade gastrointestinal; 2) aumento da percepção visceral; 3) alterações na secreção gastrointestinal; 4) aumento da permeabilidade intestinal; 5) efeitos negativos na capacidade regenerativa da mucosa gastrointestinal e fluxo sanguíneo da mucosa e 6) efeitos negativos na microbiota intestinal (KONTUREK *et al.*, 2011).

Portanto, o objetivo desse projeto é estudar os efeitos mencionados acima e entender de que modo o estresse influencia e/ou é a causa de alterações no TGI. Para isso, será dado foco no eixo cérebro-intestino, na relação do eixo HPA e sistema nervoso GI com os sintomas externos, dando enfoque nas principais doenças gastrointestinais agravadas ou originadas pelo estresse, como síndrome do intestino irritável (SII) e doença inflamatória intestinal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Entender as respostas do organismo ao estresse envolvendo o sistema digestório através da análise de informações mais recentes contidas na literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a relação entre o sistema nervoso central e o sistema digestório em doenças gastrointestinais já conhecidas;
- Analisar gatilhos neurológicos que interferem no funcionamento do aparelho gastrointestinal.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica em artigos acadêmicos pesquisados em bancos de dados digitais como Scielo, PubMed e Google Acadêmico, publicado a partir do ano de 1950, além de consultas a livros, monografias e teses consideradas relevantes sobre o tema utilizando-se as seguintes palavras-chave: stress, gut, HPA, cortisol, adrenalina, colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn e doenças inflamatórias gastrointestinais.

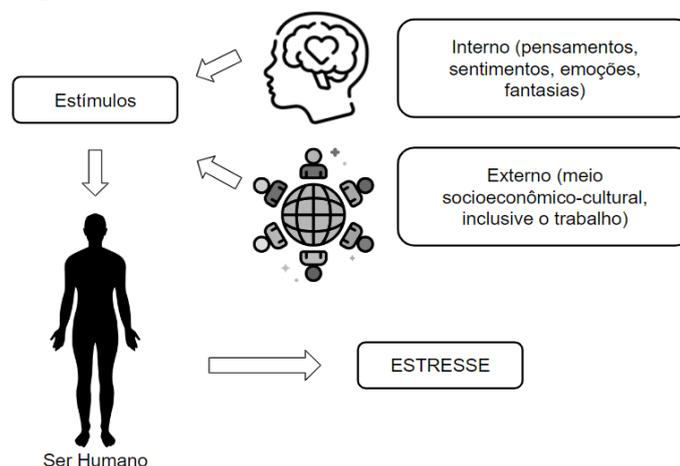
4 DESENVOLVIMENTO

4.1 ESTRESSE

Quando um organismo é submetido a estímulos que ameaçam sua homeostase, ele tende a reagir com um conjunto de respostas específicas que são desencadeadas independentemente da natureza do estímulo, a isso, Selye denominou estresse (SELYE, 1936). A palavra estressor pode ser utilizada para descrever qualquer estímulo capaz de provocar o surgimento de respostas relacionadas com as mudanças fisiológicas que resultam na hiperfunção da glândula suprarrenal e do sistema nervoso autônomo simpático (CHROUSOS, 1992).

Os estímulos estressores podem ter origem emocional, biológica, ambiental ou física e podem ser classificados como externos ou internos (Figura 1). Os estímulos externos representam as ameaças concretas do cotidiano da pessoa, por isso, não é constante. Por outro lado, os estímulos internos são produzidos por conflitos pessoais, eles desempenham maior papel no desencadeamento e manutenção do estresse, sendo ameaças continuadas (BALLONE, 2001).

Figura 1 – Estímulos estressores internos e externos



Fonte: FRANÇA; RODRIGUES, 2005. Stress e trabalho: uma abordagem psicossomática [adaptado].

Sabe-se que o estresse produz modificações na estrutura e composição química do corpo que podem se manifestar em reações de adaptação do corpo ou lesões no organismo. Quando a presença de fatores estressores ameaça à homeostase, o organismo humano passa a desenvolver alterações conjuntas

denominadas por Hans Selye como Síndrome da Adaptação Geral ao Estresse (SAG) caracterizada por 3 fases distintas: a fase de alarme, fase de resistência e fase de exaustão (SELYE, 1950).

A síndrome é iniciada quando as respostas corporais entram em estado de prontidão geral dando início a fase de alarme que ainda é subdividida em duas partes: fase de choque e fase de contrachoque. A primeira delas, representa o momento em que o indivíduo recebe o estímulo estressor. Nessa condição, o sistema nervoso simpático promove a liberação de neurotransmissores em diversos órgãos alvo e estimula a medula adrenal a liberar os hormônios catecolaminérgicos, por exemplo: a adrenalina e a noradrenalina, das fibras pós-ganglionares para a corrente sanguínea (LIMONGI-FRANÇA; RODRIGUES, 2014). Existem alguns sintomas que acompanham essa fase como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, para permitir que o sangue circule mais rapidamente e, portanto, chegue aos tecidos mais oxigênio e mais nutrientes; aumento da frequência respiratória e dilatação dos brônquios, para que o organismo possa captar e receber mais oxigênio; dilatação da pupila com exoftalmia, para aumentar a eficiência visual; aumento no número de linfócitos na corrente sanguínea, para reparar possíveis danos aos tecidos e pela ansiedade.

Caso a estimulação seja repetitiva e constante, a ativação do sistema simpático torna-se prejudicial ao organismo, já que não permite o relaxamento e o retorno ao equilíbrio das vísceras, correspondendo a uma exaustão contínua (COSTA-SANTOS, 2005). A fase seguinte, de contrachoque, ocorre caso os agentes estressores desapareçam, assim, as alterações são interrompidas ou regridem. Essa fase é acompanhada pelo aumento na produção de corticotrofina e corticoide (IND MED GAZ, 1951).

Porém, se o agente persistir atuando, o organismo mantém seu esforço para adaptar-se e inicia-se a fase seguinte: a fase de resistência. Nesse momento, o organismo entra em um mecanismo de defesa para regredir os efeitos anteriores, a resposta nervosa do organismo é substituída por uma resposta hormonal conduzida pela reação de hiperatividade do córtex da suprarrenal sob mediação hipofisária, caracterizado pelo aumento dos níveis de cortisol (SOUZA, 2015).

Os sintomas que acompanham essa fase são: aumento do córtex suprarrenal; atrofia do timo, baço e todas as estruturas linfáticas, hemodiluição, aumento do número de glóbulos brancos, diminuição do número de eosinófilos; ulcerações no

aparelho digestório; aumento da secreção de cloro na corrente sanguínea; irritabilidade; insônia; mudanças de humor (como depressão) e diminuição do desejo sexual (LIMONGI-FRANÇA; RODRIGUES *et al.*, 2014). Se o agente estressor permanecer estimulando o organismo, inicia-se a terceira e última fase, a fase de exaustão, que é uma consequência de falhas no processo de adaptação aos estímulos permanentes e excessivos. Ocorre o retorno à fase de alarme, falha dos mecanismos de adaptação, esgotamento por sobrecarga fisiológica e possível morte do organismo (ARALDI-FAVASSA, ARMILIATO, KALININE, 2005) (Quadro 1).

Quadro 1 – Sintomas nas fases na Síndrome da Adaptação Geral do estresse

FASES DO ESTRESSE		
1º ALARME	2º RESISTÊNCIA	3º EXAUSTÃO
↑ frequência cardíaca	↑ córtex suprarrenal	↶ Fase de alarme
↑ pressão arterial	Ulcerações no trato gastrointestinal	Falha no mecanismo de adaptação
↑ glóbulos vermelhos	↑ Irritabilidade	Esgotamento por sobrecarga fisiológica
↑ concentração de açúcar no sangue	Mudanças no humor	Morte do organismo
↑ frequência respiratória	Insônia	
↑ Ansiedade	↓ Libido	

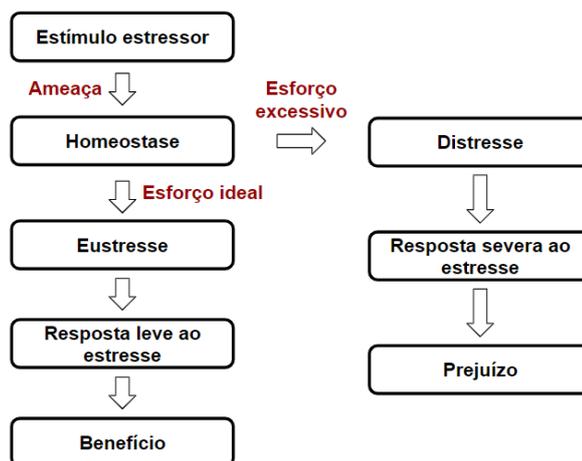
Fonte: Criação das autoras.

Posteriormente as fases da SAG, o estresse pode se manifestar de duas formas: de maneira considerada positiva, o eustresse, e também de maneira negativa denominada distresse. Tanto um como o outro causam reações fisiológicas similares: batimentos cardíacos e pressão arterial tendem a subir, sudorese nas extremidades e aumento da tensão muscular, porém, elas se distinguem pelas consequências.

Sob eustresse, a pessoa se encontra num nível ideal de esforço, realimentando-se com os resultados obtidos, considerado um aspecto positivo mesmo estando sob pressão. Nessa circunstância, a pessoa consegue vencer desafios, aumentando a capacidade de concentração, a agilidade mental, há sentimento de vitalização de prazer e confiança. Já o distresse corresponde ao estresse que adocece, estando relacionado à monotonia, falta de estímulos e sobrecarga (FIORI, 1997), o que gera um desequilíbrio patológico e uma debilidade física e psicológica de intensidades variáveis, por isso, a pessoa não consegue vencer os desafios e percebe-os como ameaça. Nesse caso, predominam as emoções de ansiedade

destrutiva, do medo, da tristeza, da raiva, a capacidade de concentração é diminuída e o funcionamento mental se torna confuso, ações musculares são descoordenadas e desarmônicas, predomina o desprazer e a insegurança e aumenta a probabilidade de acidentes (Figura 2) (LIMONGI-FRANÇA; RODRIGUES, 2014).

Figura 2 – Estrutura madura do sistema de estresse



Fonte: LU *et al.*, 2021. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system [Tradução nossa].

4.2 SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso é subdividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). O SNC corresponde ao encéfalo e a medula espinal que são os principais centros onde se relacionam e integram a informação nervosa, é nessa região que as decisões são tomadas e ordens são geradas e enviadas para o órgão efector. Já o SNP, é composto pelos nervos aferentes e eferentes que conduzem a informação entre o SNC, os gânglios e os órgãos periféricos. Dentro do SNP ainda existe a divisão entre o sistema nervoso somático, responsável por movimentos voluntários, por exemplo nos músculos esqueléticos, e o sistema nervoso autônomo (SNA), responsável por movimentos involuntários, tais como no músculo cardíaco, músculo liso e glândulas.

O SNA é caracterizado ainda como simpático (SNS) ou parassimpático (SNPS). O SNS é responsável pelas alterações no organismo em situações de estresse ou emergência, deixando o indivíduo em estado de alerta, preparado para reações de luta e fuga. O SNPS tem a função de fazer o organismo retornar ao estado

de calma em que o indivíduo se encontrava antes do estímulo estressor, predominando principalmente durante respostas passivas como o processo de digestão e a sensação de saciedade.

Quando um indivíduo se encontra em situações de estresse, sendo algo esperado ou não, ocorre uma ativação imediata do SNS e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) mediada pelo hipotálamo, região basal do diencéfalo desencadeando alterações fisiológicas e comportamentais (MCEWEN; SEEMAN, 1999). A excitação do SNS causa vasoconstrição que induz a atividade da medula adrenal liberando adrenalina e noradrenalina na corrente sanguínea. Em relação ao eixo HPA, sua resposta aguda é conduzir o hipotálamo a liberar o fator de liberação corticotrofina (CRF) na hipófise anterior o que faz com que a hipófise libere corticotrofina que atua na glândula adrenal, onde ocorre a liberação de cortisol que por sua vez atua nos receptores glicocorticoides do hipocampo e do hipotálamo para suprimir a atividade do eixo HPA. Dessa forma o eixo é autorregulado por um circuito de feedback negativo. (ALLEN, 2022). Outrossim é a resposta do SNC que entra em estado de alerta geral em função da ativação do *locus coeruleus*, principal núcleo noradrenérgico do encéfalo (DÜNSER; HASIBEDER, 2009).

4.3 HORMÔNIOS LIGADOS AO ESTRESSE

Em contraste à homeostase, processo que faz com que os parâmetros fisiológicos permaneçam dentro de uma faixa bem definida, a capacidade de resposta ao estresse de um organismo é medida em termos de alostase, que considera a oscilação nos parâmetros fisiológicos cardiovasculares, metabólicos e imunológicos com base no estímulo estressor (MCEWEN, 2007). Esta oscilação é medida através da frequência e intensidade do estressor, de falhas em adaptar-se a um estímulo repetitivo levando a elevação de seu mediador, da não capacidade de finalizar as respostas neuroendócrinas para combater o estressor e de enfrentar o desafio do estressor (MCEWEN; GIANAROS, 2010).

O mecanismo alostático, no estresse, funciona provocando a ativação: do eixo cortical HPA levando à síntese e liberação de cortisol do córtex adrenal; do eixo medular HPA levando à síntese e liberação de adrenalina e pequenas quantidades de noradrenalina e de neurônios do SNS que bombeiam grandes quantidades de noradrenalina na corrente sanguínea.

4.3.1 CORTISOL

O cortisol é um dos principais hormônios ligados ao estresse e é sintetizado nas células do córtex das glândulas suprarrenais. Sua produção é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual é secretado pela hipófise anterior em resposta à liberação, pelo hipotálamo, do fator liberador de corticotrofina (CRF).

Na síntese do cortisol, a glândula adrenal é estimulada pelo lobo anterior da hipófise através do ACTH, hormônio cuja função é regular o crescimento e a secreção do córtex da adrenal, sua produção é modulada pelo hipotálamo através da secreção do CRF (CANALI; KRUEL, 2001; LEANDRO *et al.*, 2002). O próprio cortisol atua sobre os receptores de glicocorticoides presentes no hipotálamo e na hipófise por meio de mecanismo de feedback, inibindo a liberação de CRH e ACTH.

Após a síntese, o cortisol passa para a corrente sanguínea onde a maior parte encontra-se ligada a proteínas, incluindo a transcortina ou globulina ligante de cortisol e a albumina. Um dos principais efeitos desse hormônio é o estímulo à gliconeogênese, levando à produção de glicose a partir de fontes não-carboidratadas, tais como amino e lipo-ácidos, no fígado. Além disso, o cortisol promove a elevação da glicose no sangue através da sua ação em conjunto com outros hormônios, como por exemplo a adrenalina, o glucagon e o hormônio de crescimento somatotropina. Outrossim é o seu efeito sobre o metabolismo proteico, aumentando a síntese de proteínas e Ácido ribonucleico (RNA) no fígado, levando ao aumento de aminoácidos em circulação (SOARES; PEREIRA, 2006). Além disso, o cortisol possui um efeito no SNC, a nível da memória, atenção, sono e estado emocional.

Sob condições de estresse, o eixo HPA é ativado, aumentando a liberação de CRH que vai aumentar a liberação de ACTH, resultando em um aumento na secreção de cortisol que atinge o pico entre 20 e 40 minutos após o início do evento estressante (DICKERSON *et al.*, 2004). Essa alteração é associada a uma diminuição da atividade do córtex pré-frontal dorsolateral e uma ativação prolongada da amígdala cerebral, grupo de neurônios localizados nas profundidades do lobo temporal lateral, uma desregulação que pode levar à redução da capacidade de controlar a emoção (de RAEDT; KOSTER, 2010).

Ademais, durante as situações de estresse, baixas concentrações de cortisol asseguram uma fonte adequada de glicose aos tecidos e músculos, em particular às

células nervosas. Já no TGI, o cortisol promove o aumento da secreção gástrica de HCl e pepsinogênio, este efeito é oposto ao da noradrenalina, que a reduz (YANDRAPU; SAROSEIK, 2015).

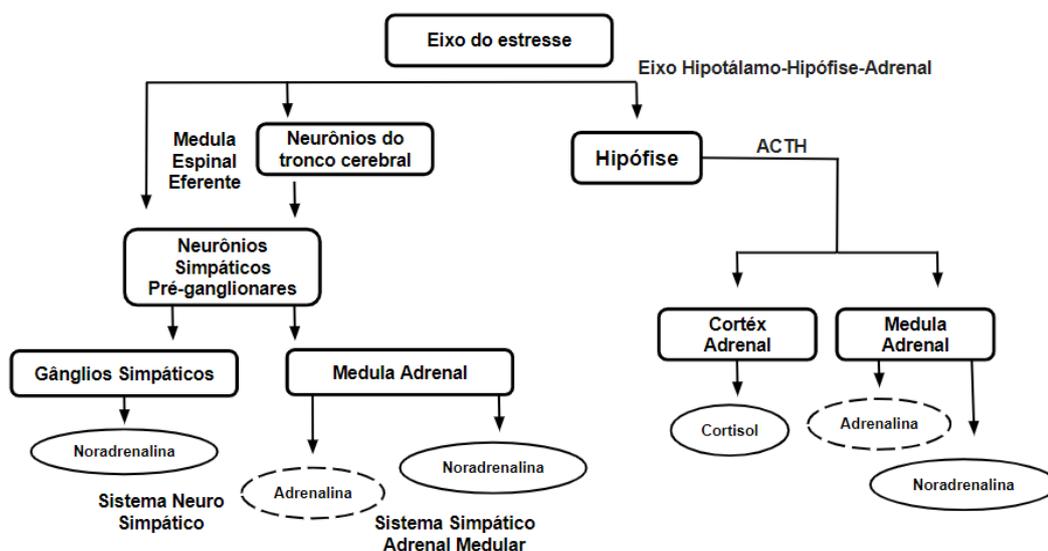
Quando em excesso, o hormônio pode estimular a secreção gástrica de forma a provocar a ulceração da mucosa gástrica (SHELBY; KATHRYN, 2001). Assim, o efeito adaptativo ou destrutivo do cortisol pode depender da intensidade, tipo e duração do estressor bem como da subsequente concentração e duração da exposição do cortisol às células-alvo.

4.3.2 ADRENALINA

A adrenalina é um hormônio produzido e liberado pelas glândulas suprarrenais quando o SNS é estimulado. Quando lançado na corrente sanguínea, prepara o organismo para responder a situações de estresse. Ao contrário do cortisol, ela é responsável por mediar respostas rápidas aos estressores, iniciando mudanças comportamentais e fisiológicas que permitem ao organismo enfrentar o estímulo estressor e superá-lo, conhecido como mecanismo de “luta ou fuga” (CANNON; DE LA PAZ, 1911).

Os estímulos estressores causam um aumento da atividade do SNS e da medula adrenal. Esta atividade resulta em uma liberação de adrenalina e noradrenalina na corrente sanguínea e mudanças na atividade das enzimas que sintetizam catecolaminas, com estresse prolongado, essas mudanças compensatórias são acentuadas. As alterações na atividade enzimática são reguladas em graus variados por glicocorticoides, ACTH e atividade neuronal (Figura 3).

Figura 3 – Eixo do estresse



Fonte: Lee Wong *et al.*, 2012. Epinephrine: A Short- and Long-Term Regulator of Stress and Development of Illness [adaptado].

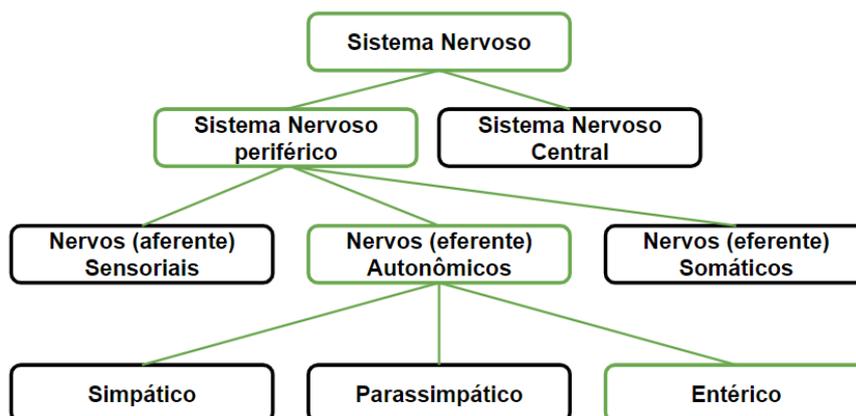
Nota: O eixo do estresse funciona da seguinte forma: o eixo HPA leva à síntese e liberação de cortisol do córtex adrenal e também leva à síntese e liberação, predominantemente, de adrenalina e pequenas quantidades de noradrenalina na circulação. Os neurônios catecolaminérgicos descendentes do tronco encefálico estimulam os neurônios simpáticos pré-ganglionares da medula adrenal que também liberam adrenalina e noradrenalina. Por sua vez, os neurônios simpáticos pré-ganglionares bombeiam grandes quantidades de noradrenalina na corrente sanguínea.

Em situações de estresse, observa-se a ativação do *locus coeruleus* e liberação de noradrenalina, que leva à ativação da amígdala, do hipotálamo e do SNS. A amígdala está associada ao medo e ao reconhecimento do medo nos outros, tanto que respostas condicionais de medo podem ocorrer sem envolvimento do córtex, necessitando obrigatoriamente da intervenção da amígdala (GUERREIRO *et al.*, 2007). A ativação do sistema Locus Coeruleus e noradrenalina ocorre como parte de um sistema de emergência ou alarme, diminuindo as ações de repouso neurovegetativas levando a respostas comportamentais e periféricas que melhoram a capacidade do organismo em se adaptar com o objetivo de aumentar as suas hipóteses de sobrevivência estimulando a vigília e a atenção (TSIGOS; CHROUSOS, 2002).

4.4 SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

Depois do cérebro, o sistema digestório contém o maior número de neurônios do corpo humano (LO STUDIO, 2017). Por um período, acreditava-se que o sistema nervoso entérico (SNE) era a região pós-ganglionar do SNPS, porém, atualmente, ele é considerado uma divisão própria do SNA (Figura 4). O SNE é encontrado ao longo de todo trato GI, e se estende do esôfago ao reto, além de estar presente no pâncreas e na vesícula biliar. A mediação de estímulos entre o cérebro e o intestino é realizada pelo nervo vago e nervos simpáticos que fazem parte do SNA (PERLAKI *et al.*, 2015). O SNE possui diversas funções como determinar os padrões de movimento do TGI; controlar a secreção de ácido gástrico; regular o movimento do fluido através do epitélio de revestimento; alterar o fluxo sanguíneo local; modificar o manejo de nutrientes e interagir com o sistema imunológico e endócrino do intestino (FURNESS, 2012).

Figura 4 – Divisão do Sistema Nervoso até o Sistema Nervoso Entérico



Fonte: Criação das autoras.

O SNE se origina da crista neural e possui milhões de neurônios que se organizam nos plexos de Auerbach e Meissner. O plexo mioentérico ou de Auerbach está presente do esôfago ao reto e é composto por três componentes de fibras: o plexo primário, o plexo secundário e o plexo terciário. Já o plexo submucoso ou de Meissner é predominante nos intestinos delgado e grosso e divide-se em interno e externo. Este plexo está situado em torno da circunferência e ao longo do intestino, sendo que um plexo fica próximo do músculo circular e o outro próximo da mucosa (FRAUCHES *et al.*, 2016).

A célula glial entérica está presente em ambos os plexos, além do fato de estar em outros mais difusos onde não há ocorrência de gânglios formando uma grande rede dispersa por todo o trato GI, onde, além de interagir com neurônios, e mantém uma comunicação multidirecional com outros tipos celulares, como, por exemplo, células epiteliais do intestino.

Mesmo que as fibras do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático estabeleçam conexões com os plexos mioentérico e submucoso, as funções básicas do intestino, como o controle da atividade peristáltica e da secreção de enzimas digestivas, como também o controle do fluxo sanguíneo, são primeiramente reguladas pela rede intrínseca de gânglios entéricos. Esses neurônios podem controlar os movimentos peristálticos do intestino de modo independente do resto do sistema nervoso. A independência relativa do SNE dos centros do SNC é possível pela presença de vários subtipos neuronais com funções distintas e organizados em circuitos locais que recebem e processam informações sobre a condição do lúmen e da parede do intestino (BURNS; PACHNIS, 2009).

Todavia, apesar do SNE e o SNC funcionarem de forma independente, esses dois sistemas nervosos estão sempre se comunicando. Podendo observar essa interação em situações como a vontade de comer e a saciedade após uma refeição; a relação de comer melhorando o humor ou quando o indivíduo está estressado e o SNE desvia sangue do estômago para outras partes do corpo, gerando a sensação de frio na barriga. O estresse também pode causar a sensação de enjoo porque o SNE altera as contrações do sistema digestório. A conexão entre esses sistemas garante a manutenção adequada da homeostase intestinal, regulando funções e mecanismos como ativação imunológica, reflexo entérico, permeabilidade intestinal e uma sinalização enteroendócrina (OLIVEIRA, 2019).

4.5 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal (MI) é um dos ecossistemas mais complexos do corpo humano, ela é constituída por vários microrganismos vivos, principalmente, os filos: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria (ABRANTES *et al.*, 2020). A MI é estabelecida nos anos iniciais de vida sendo influenciada por diversos fatores, entre eles o contato do recém-nascido com a microbiota materna (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

As funções desempenhadas pela MI são relacionadas com o sistema imune adaptativo e inato fornecendo resistência à colonização por microrganismos exógenos e ativando defesas imunológicas (PENNA; NICOLI, 2001). Além disso, ela serve de proteção contra lesões no epitélio intestinal por agentes patogênicos e articulação da motilidade intestinal. Também é muito importante para a sinalização com o sistema nervoso central (SNC) (MAYER *et al.*, 2014).

Os principais componentes da microbiota entérica são chamados de probióticos que são microrganismos vivos vantajosos para a saúde do hospedeiro. Entre seus efeitos, destacam-se normalização da microbiota, diminuição da permeabilidade intestinal, proteção contra invasores patogênicos e estimulação do sistema imunológico (WALL *et al.*, 2009). Ainda, algumas bactérias probióticas podem criar neuromoduladores, que são substâncias químicas que quando interagem com seus receptores alteram a liberação de um neurotransmissor e a excitabilidade pós-sináptica facilitando ou dificultando a ativação do elemento pós-sináptico pelos neurotransmissores, dentre eles o ácido aminobutírico (GABA) um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso com função importante nos transtornos de humor (SUDO, 2019).

A MI é encontrada em toda região gastrointestinal, porém, em menores quantidades no estômago e no intestino delgado devido contato e ação bactericida do suco gástrico. Já no íleo, há uma área de transição e o colón que apresenta condições favoráveis para o crescimento bacteriano devido à escassez de secreções intestinais e abrangente fonte de nutrição (GUARNER, 2007).

Desequilíbrios na MI são chamados de disbioses que acarretam manifestações patológicas no organismo humano, modificando a resposta imunológica, de modo a favorecer um estado pró-inflamatório (MOTA *et al.*, 2018), além de alterar a sensibilidade visceral, a mobilidade e a permeabilidade (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017). Ademais, há evidências de que a disbiose influencia no eixo cérebro-intestino que, quando desestabilizado, causa alterações na resposta do organismo ao estresse e influencia no comportamento geral do indivíduo (LEMGRUBER, 2013).

4.6 DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Os distúrbios gastrointestinais começaram a ser amplamente discutidos a partir de 1988, após o encontro internacional de gastroenterologistas em Roma, onde foram criados os critérios de Roma cujo objetivo era desenvolver um sistema de classificação baseado em sintomas, estabelecer critérios diagnósticos para pesquisa e assistência, fazer uma revisão sistemática rigorosa da literatura com respeito a essas condições e validar e/ou modificar esses critérios de acordo com um processo baseado em evidências (DROSSMAN DA, 2006). Essas normas são constantemente atualizadas, sendo o último encontro, Roma IV, ocorrido em maio de 2016.

Estima-se que 40% das pessoas em todo o mundo possuem distúrbios na interação do eixo cérebro-intestino (SPERBER *et al.*, 2020) sendo a causa mais frequente de consultas gastroenterológicas. Os centros neurais superiores do SNC são responsáveis pela modulação de atividades motoras, sensoriais e autônomas do TGI e, quando relacionados a informações exteriores ou cognitivas reconhecidas através do eixo cérebro-intestino, também são capazes de controlar e modificar a secreção, a motilidade e as sensações digestivas (PASSOS MCF, 2006).

Em quadros de disfunções gastrointestinais, a interação neural com os órgãos do trato GI é verificada por predominar um desarranjo induzido pela inflamação do sistema neural de circuitos intrínsecos que incluem: hiperexcitabilidade neuronal, aumento da facilitação sináptica, redução da transmissão neuromuscular inibitória descendente e até morte neuronal.

Existem algumas doenças gastrointestinais que podem ser associadas ao estresse sendo ele um de seus agentes causadores ou apenas influenciador para agravamento do caso, entre elas estão: a Síndrome do Intestino Irritável (SII), a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC).

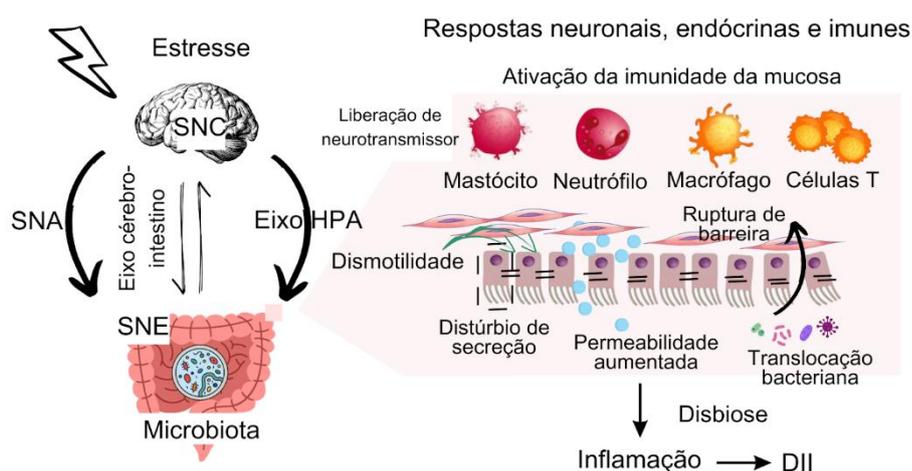
4.7 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são doenças de origem desconhecida que possuem as mesmas características de comprometimento inflamatório da mucosa intestinal podendo ser aguda ou crônica (PODOLSKI, 2002) contendo alterações nas espécies predominantes na microbiota do hospedeiro que troca as bactérias presentes em indivíduos saudáveis com atividade anti-inflamatória

por bactérias patogênicas que iniciam um processo inflamatório crônico na mucosa intestinal (KIM; CHEON, 2017). Essas alterações no TGI estão associadas a algumas complicações extra-intestinais como articulares, vasculares, cutâneas, dentre outras que podem surgir antes, durante ou após as DIIs.

Assim que o cérebro recebe estímulos de estresse, ocorre uma ativação induzida do eixo HPA, do SNA e também do SNE que leva ao aparecimento das DIIs por conta de desequilíbrios na secreção, mobilidade e na liberação de mediadores inflamatórios que acarreta diversas complicações gastrointestinais (Figura 5). A DC e a RCU são as principais DIIs caracterizadas por inflamação intestinal idiopática mantida (KHORSHIDI *et al.*, 2020).

Figura 5 – Respostas neuronais, endócrinas e imunes



Fonte: SUN, Y. *et al.* Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults, 2019 [adaptado].

Nota: Vias pelas quais o estresse afeta a doença inflamatória intestinal. Os efeitos do estresse no intestino envolvem reações abrangentes entre os sistemas neuronal, endócrino e imunológico. O estresse induz a ativação do eixo cérebro-intestino, do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, do sistema nervoso autônomo e do sistema nervoso entérico, contribuindo para o desenvolvimento da doença inflamatória intestinal via disbiose, alterações de secreção e mobilidade, rompimento da barreira intestinal e liberação de mediadores inflamatórios.

4.7.1 RETOCOLITE ULCERATIVA

Úlceras são pequenas inflamações ou lesões de alguma superfície da mucosa. A RCU acomete mais especificamente o colo e o reto, com a possibilidade de se estender por todo o colo, possui episódios de diarreia sanguinolenta e cólicas abdominais intensas (MAGALHÃES, 1993). No funcionamento normal do estômago, é produzido o suco gástrico formado por ácido clorídrico (HCl) e pepsina para digestão de proteínas. Porém, o suco gástrico não digere o próprio órgão, porque ocorre um processo inflamatório no tecido gástrico, que forma uma barreira de proteção contra a digestão gástrica do próprio órgão. A úlcera é produzida como consequência da ação corrosiva resultante da hipersecreção de ácido gástrico na mucosa, causada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores.

O fator etiológico mais comum associado à presença de úlceras é a bactéria *H. pylori*, que também é responsável pela recorrência ulcerosa. Antigamente, essa doença era considerada crônica e com ciclos repetitivos de tratamento que eram baseados principalmente na eliminação da bactéria, porém existem úlceras que não são associadas a *H. pylori*.

4.7.2 DOENÇA DE CROHN

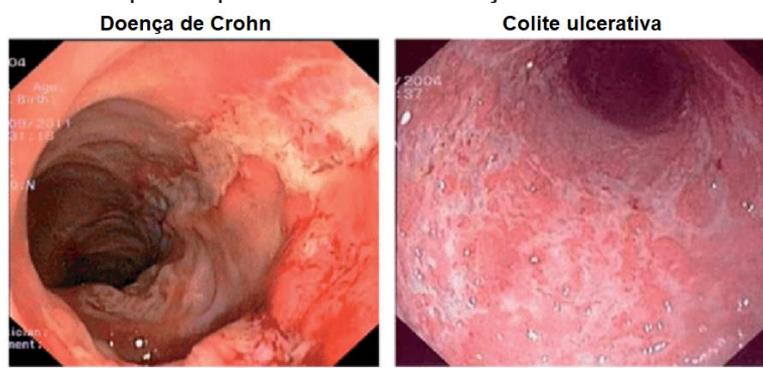
A DC é caracterizada por uma inflamação crônica, assimétrica e focal, que afeta toda a espessura da parede intestinal, podendo alterar diferentes regiões do trato GI causando: ileocolite, inflamação que ocorre no intestino delgado e parte do intestino grosso, ou cólon; ileíte, Inchaço e inflamação que se desenvolvem no intestino delgado; gastroduodenal, inflamação e irritação que afetam o estômago e também a parte superior do intestino delgado e jejuno Ileíte, áreas irregulares de inflamação que se desenvolvem na metade superior do intestino delgado (Figura 6) (DAMIÃO; SIPAHI, 2004).

Essa doença tem como principal sintoma a diarreia crônica, que pode estar associada à dor abdominal, perda de peso, mal estar geral e febre que podem ser causados por múltiplos fatores que variam de acordo com o meio ambiente, hábitos de vida, genética e a própria microbiota intestinal, que predispõem ao surgimento de possíveis agentes entéricos infecciosos (HANAUER, 2006) como: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Escherichia coli*, *Clostridium septicum*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas maltophilia*, *Mycobacterium kansasii* e *Yersinia enterocolitica* que

podem desregular o equilíbrio entre os antígenos luminais e a resposta imune da mucosa intestinal e assim, agravar a reação de inflamação.

Além disso, a DC pode evoluir de forma crônica e gradativa ou com crises intermitentes, sendo que o paciente pode apresentar um quadro assintomático em uma fase inicial da doença (GASPARINI, 2018). Segundo Collins (2001), os sintomas físicos podem aparecer em determinadas situações que provocam estresse aumentando a sensibilidade a um estímulo inflamatório, modificando os mecanismos fisiológicos de controle das funções digestivas.

Figura 6 – Endoscopia de pacientes com Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.



Fonte: BRUYN *et al.*, The molecular biology of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in inflammatory bowel diseases, 2016.

4.7.3 SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A Síndrome do intestino irritável (SII) é definida como um distúrbio gastrointestinal funcional de causa ainda não esclarecida totalmente. Ocorre mundialmente, acometendo homens e mulheres de qualquer faixa etária, sendo mais comum em mulheres (ERIKSSON *et al.*, 2015). O que diferencia uma SII de uma DII, é que, na SII, não devem existir indícios de inflamação, neoplasias ou alterações anatômicas e metabólicas que expliquem as manifestações sintomáticas (DROSSMAN DA, 2006).

O diagnóstico da SII é clínico, pois não há substância orgânica ou bioquímica que permita identificá-la (HADDAD MT, 2006), e é definido de acordo com os critérios de Roma com a existência de dor abdominal, desconforto ou dor sem explicação por alguma anormalidade estrutural ou bioquímica que contém algumas dessas características: dor aliviada após defecação, início associado a alteração dos

movimentos intestinais sendo diarreia ou constipação, ou associação a uma mudança na forma das fezes (MACHADO *et al.*, 2021).

Os sintomas apresentados sugerem que provavelmente não seja somente um mecanismo o responsável pela síndrome, é possível que estejam relacionados a transtornos da função intestinal acompanhados de diferentes reações ao estresse (BURNS *et al.*, 2022).

4.8 DOENÇAS GASTROINTESTINAIS E O ESTRESSE

É conhecido que o estresse instiga modificações na motilidade, sensibilidade visceral, secreção, permeabilidade intestinal e as respostas inflamatórias no TGI. O estresse se manifesta através de algumas vias nas doenças gastrointestinais:

1. Na ativação dos mastócitos. Eles servem como efetores finais do eixo cérebro-intestino e liberam vários mediadores como citocinas e quimiocinas, condições de estresse podem induzir hiperpermeabilidade intestinal e ativação da função imune da mucosa. Como os mastócitos estão próximos aos terminais simpáticos, essa alteração pode favorecer a inflamação neurogênica, já que o SNS tem um papel pró-inflamatório fazendo parte da reestruturação da inervação linfonodal pelo estresse, o que favorece a infecção (SLOAN *et al.*, 2008).
2. Na produção do CRF. O CRF é produzido por tecidos centrais e periféricos em resposta ao estresse e está presente em diferentes tipos de células imunes, por exemplo, os mastócitos. Esse hormônio exerce um papel central nos distúrbios intestinais que envolvem o estresse atuando na motilidade do intestino e na integridade epitelial tanto na SII como nas DIIs. Estudos mostram que a liberação de CRF através da degranulação de mastócitos pode afetar a permeabilidade intestinal interrompendo as junções apertadas paracelulares (WALLON *et al.*, 2008), permitindo a passagem de bactérias do lúmen para a parede intestinal que entram em contato com o sistema imunológico estimulando a resposta antigênica.
3. A via de inibição do nervo vago (NV). Conhecido como nervo pneumogástrico, que percorre do cérebro até o abdômen e faz parte do SNA. Em condições normais, os estimuladores do NV possuem um papel anti-inflamatório, a

acetilcolina (PAVLOV VA *et al.*, 2003), por exemplo, liberada na extremidade dos eferentes do NV, diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias. Porém, o estresse diminui o fluxo eferente e aumenta o fluxo simpático e a atividade adrenomedular, levando ao aumento dos níveis de noradrenalina e adrenalina que inibe as funções das células imunes e favorece a inflamação intestinal.

4. O equilíbrio entre o SNS, o NV e o eixo HPA. Representado pela variabilidade da frequência cardíaca e o nível de cortisol, eles estão associados com a atividade do córtex pré-frontal e da amígdala, respectivamente (THAYER; STERNBERG, 2006). Uma alteração na relação entre o nível plasmático de cortisol e a amplitude da frequência cardíaca reflete a influência inibitória do córtex pré-frontal na amígdala. A hipoatividade do córtex pré-frontal e o aumento da atividade da amígdala são influenciados pelo estresse (CZÉH *et al.*, 2008). Uma desregulação entre eles induz um desequilíbrio entre o eixo HPA e o SNA e conseqüentemente em um fator pró-inflamatório. Marcadores inflamatórios aumentados estão associados com diminuição da atividade parassimpática indicando que a via anti-inflamatória colinérgica contra-regula a inflamação.
5. O eixo microbiota cérebro-intestino. Existe uma relação bidirecional de comunicação entre o sistema nervoso e organismos comensais, patogênicos e probióticos. A permeabilidade intestinal aumentada pelo estresse permite que as bactérias atravessem a barreira epitelial ativando a resposta imune da mucosa translocando para órgãos linfoides secundários (BAILEY *et al.*, 2006) e estimulando o sistema imune inato. O SNS, por meio da liberação de catecolaminas, por exemplo, a noradrenalina, estimula o crescimento de bactérias. Modificações causadas pelo estresse podem alterar a colonização microbiana, padrões na superfície da mucosa e alteram a suscetibilidade do hospedeiro à infecção. Essas mudanças nas interações hospedeiro-micróbio também podem influenciar a atividade neural em áreas cerebrais responsivas ao estresse (LYTE *et al.*, 2011).

4.8.1 DOENÇA DE CROHN E O ESTRESSE

Existe uma relação entre o estresse, a sensibilidade intestinal e a motilidade que é facilitada pela interação entre o SNE, a medula espinal e SNC (DROSSMAN,

2006). No quadro da DC os distúrbios psicológicos podem aparecer em uma porcentagem de pacientes contribuindo para o agravamento dos sintomas por uma tensão emocional. O não tratamento desse fator afeta a qualidade de vida também, por isso, se considera essencial o acompanhamento multidisciplinar nesses casos (DOS SANTOS *et al.*, 2020; TOMAZONI; BENVENEGNÚ, 2018).

4.8.2 RETOCOLITE ULCERATIVA E O ESTRESSE

A maioria das pessoas reconhece que a existência de alterações psíquicas parece indicar a influência no aparecimento ou piora em quadros de úlceras e o estresse, via hormônios de adaptação intermediários, reduz a resistência da barreira inflamatória e intensifica a influência agressiva dos sucos gástricos alterando a resistência da parede visceral devido à falta de muco, inibido pelo estresse, por falta de ação do parassimpático.

As úlceras da mucosa gastrointestinal, após submetidas a graves episódios de estresse, têm sido chamadas de úlceras associadas ao estresse ou, mais genericamente, de “doença mucosa associada ao estresse” e podem ser causadas por diversos fatores como: insuficiência respiratória, coagulopatia, sepse, hipotensão, insuficiência hepática, insuficiência renal e uso de glicocorticoides. Sabe-se ainda que o tabaco, o álcool, uma dieta rica em alimentos picantes, chá, refrigerantes e café e o stress, são fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas (POMPILIO; CECCONELLO, 2010).

4.8.3 SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E O ESTRESSE

O impacto das emoções e do estresse sobre o trato GI indicam uma desordem específica da motilidade intestinal, evidenciando o papel do estresse e da ansiedade no quadro da doença atuando como precursores da SII (FERRANTE *et al.*, 2006). Uma vez que alterações no SNE podem estar relacionadas a prevalência do desarranjo induzido por inflamação do sistema neural intrínseco, incluindo hiperexcitabilidade neuronal, aumento da facilitação sináptica e morte neuronal (LOMAS *et al.*, 2005).

De acordo com especialistas brasileiros, os fatores emocionais não são considerados a causa principal da SII, e sim apenas agravantes dos sintomas da

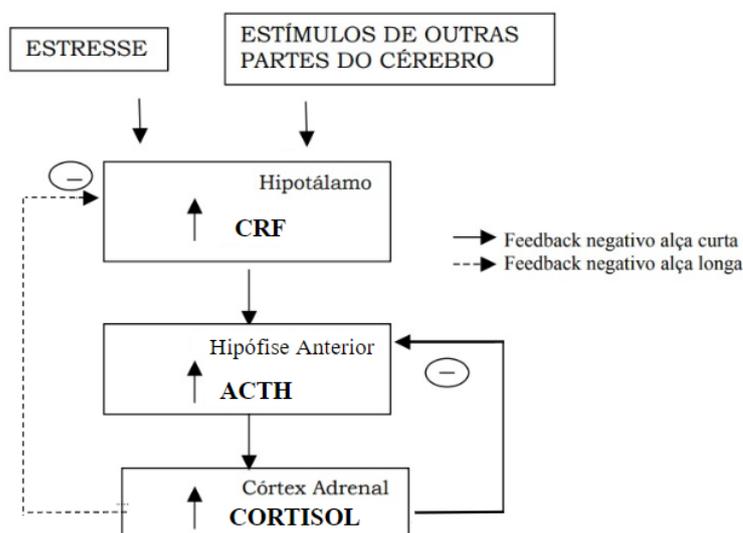
doença (RIBEIRO *et al.*, 2010). Já que a presença de estressores crônicos, por exemplo, o divórcio, doença grave (sendo própria ou de outros), dificuldades de habitação e demissões, dificultam a melhora de pacientes com SII, enquanto a redução ou a ausência deles é considerado uma condição para melhora significativa (BENNETT *et al.*, 1998).

4.9 USO DE CORTICOIDES EM DIIS RELACIONADAS AO ESTRESSE

Os corticoides são fármacos muito utilizados na prática médica no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes. Naturalmente, os corticosteroides são hormônios sintetizados na glândula suprarrenal. Quando se trata da utilização desses hormônios em tratamentos médicos, utiliza-se a versão sintética sendo as doses classificadas em: fisiológicas, iguais à quantidade secretada diariamente, e suprafisiológicas, maiores que 0,1mg/kg.

Nas DIIs, em específico na RCU e na DC, utiliza-se no tratamento o prednisona, um medicamento que contém ação anti-inflamatória da classe dos glicocorticoides. Frequentemente, a dose suprafisiológica de glicocorticoides é utilizada e fazendo com que ocorra o aumento do nível de cortisol no plasma causando feedback negativo, diminuindo a secreção do CRF e do ACTH hipofisário, o que gera uma diminuição de sua secreção córtico-adrenal (Figura 7). A supressão do eixo HPA depende da dose de duração do tratamento com corticoides, podendo variar de indivíduo para indivíduo (GEER, 2017).

Figura 7 – Feedback negativo cortisol



Fonte: LEITE, 2002. Efeitos negativos do estresse sobre o desempenho reprodutivo [adaptado].

Calcula-se que a média orgânica de produção do cortisol esteja entre 5 mg/m² a 10 mg/m² por dia, e pode alcançar 100 mg/m² por dia em episódios de estresse (MORGAN; HASSAN-SMITH; LAVERY, 2020). No entanto, com a supressão do eixo HPA pelo uso de corticóides, o organismo perde a capacidade de produção suficiente de cortisol em situações de estresse, levando o indivíduo à suscetibilidade à irritabilidade, ansiedade e depressão. Com a permanência de sintomas estressores, há uma piora em quadros de doenças do TGI associadas ao estresse.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em situações de estresse, o organismo produz modificações na estrutura e composição química do corpo na tentativa de recuperar a homeostase. Seja qual for a origem dos estímulos estressores, tais modificações são associadas à SAG que é dividida em três fases: alarme, resistência e exaustão sendo que estas podem se manifestar em reações de adaptação do corpo ou lesões no organismo.

Em resposta a esse quadro, o mecanismo alostático provoca a ativação: do eixo cortical HPA levando à síntese e liberação de cortisol do córtex adrenal; do eixo medular HPA levando à síntese e liberação de adrenalina e pequenas quantidades de noradrenalina e de neurônios do SNS que bombeiam grandes quantidades de noradrenalina na corrente sanguínea.

O SNE atua de forma independente do SNC porque possui diferentes subtipos neuronais com funções distintas que são capazes de se organizar em circuitos locais que recebem e processam informações sobre a condição do lúmen e da parede do intestino. Todavia, apesar do SNE e o SNC funcionarem de forma independente, esses dois sistemas nervosos estão sempre se comunicando garantindo a manutenção adequada da homeostase intestinal.

Em quadros de disfunções gastrointestinais, a interação neural com os órgãos do TGI é comprovada pelo predomínio de um desarranjo induzido pela inflamação do sistema neural de seus circuitos intrínsecos. A disfunção da comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino em resposta ao estresse crônico ativa o eixo HPA e o SNA desempenhando um papel na sintomatologia de distúrbios gastrointestinais funcionais. As vias que estão envolvidas com doenças do TGI e são modificadas pelo estresse são: a ativação dos mastócitos, a produção do CRF, a via de inibição do nervo vago, o equilíbrio entre o SNS, o NV e o eixo HPA e o eixo microbiota cérebro-intestino.

Conclui-se que o estresse influencia na sintomatologia de algumas doenças gastrointestinais. No caso das DIIs, por exemplo: a DC e a RCU, o estresse contribui para o agravamento dos sintomas, reduzindo a resistência da barreira inflamatória e intensificando a influência agressiva dos sucos gástricos alterando a resistência da parede visceral. Semelhantemente, no caso da SII, o estresse provoca alterações no SNE que podem estar relacionadas a prevalência do desarranjo induzido por

inflamação do sistema neural intrínseco, incluindo hiperexcitabilidade neuronal, aumento da facilitação sináptica e morte neuronal.

Além disso, o tratamento com corticoides utilizados nas DIs, com destaque para o prednisona, pode contribuir para o aumento do estresse crônico uma vez que está relacionado a supressão da glândula suprarrenal que é fundamental para o aumento na produção de cortisol necessário para retornar à homeostase. Por isso, essa classe de medicamento pode levar o paciente a piora do quadro ao invés de auxiliar na sua melhora.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, R. S.; MONTEIRO, I. R. F.; LEITE, M. L. H.; FIGUEIREDO, H. H. P. D.; GONÇALVES, R. F.; ASSIS, L. M. A microbiota intestinal e sua interface com a saúde mental. **Saúde mental e suas interfaces**: rompendo paradigmas. Belo Horizonte: Poisson. ed. 1, p. 30-39, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Rodrigo-Abrantes/publication/348320376_A_microbiotintestinal_e_sua_interface_com_a_sau_de_mental/links/60bfba2a458515bfdb54da63/A-microbiota-intestinal-e-sua-interface-com-a-saude-mental.pdf#page=30. Acesso em: 5 ago. 2022.

ALLEN, M. J.; SHARMA, S. Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). StatPearls. Treasure Island (FL), ago. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/>. Acesso em: 7 ago. 2022.

ARALDI-FAVASSA, C. T.; ARMILIATO, N.; KALININE, I. Aspectos fisiológicos e psicológicos do estresse. **Revista de psicologia da UnC**. v. 2, n. 2, p. 84-92, jan. 2005. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237513235_Aspectos_Fisiologicos_e_Psicologicos_do_Estresse. Acesso em: 10 ago. 2022.

BAILEY, M. T.; ENGLER, H.; SHERIDAN, J. F. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. **Journal of Neuroimmunology**. v. 171, n. 1-2, p. 29-37, fev. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16253348/>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BALLONE, G. J. **Estresse**: em geral e no trabalho. Curso de Psicopatologia. 2001. Disponível em: <https://www.psiqweb.med.Br/cursos/stress3.html>. Acesso em: 18 ago. 2022.

BONAZ, B. L.; BERNSTEIN, C. N. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**. v. 144, n.1, p. 36-49, 2013. Disponível em: <https://sci-hub.mkxa.top/10.1053/j.gastro.2012.10.003>. Acesso em: 22 ago. 2022.

BRUYN, M.; VANDOOREN, J.; UGARTE-BERZAL, E.; ARIJIS, I.; VERMEIRE, S.; OPDENAKKER, G. The molecular biology of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in inflammatory bowel diseases. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**. v. 51, n. 5, jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27362691/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

BENNETT, E. J.; TENNANT, C. C.; PIESSE, C.; BADCOCK, C. A.; KELLOW, J. E. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. **Gut**, v.43, n. 2, p. 256-261, ago. 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189854/>. Acesso em: 2 set. 2022.

LO STUDIO di Johns Hopkins indica **che l'intestino adulto sano perde e rigenera le cellule nervose**. Itália, 2017. Disponível em:

https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=112241.

Acesso em: 9 set. 2022.

Immune responses in the irritable bowel syndromes: time to consider the small intestine. **BMC Medicine**, v. 20, n. 1, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354471/>. Acesso em: 13 set. 2022.

CANALI, E. S.; KRUEL, L. F. M. **Respostas hormonais ao exercício**. **Revista paulista de educação física**, v. 15, n. 2, p. 141-153, dez. 2001. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rpef/article/view/139895>. Acesso em: 18 set. 2022.

CANNON, W. G.; DE LA PAZ, D. Emotional stimulation of adrenal secretion. **American journal of physiology**, v. 28, n. 1, p. 64-70, abr. 1911. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajplegacy.1911.28.1.64>. Acesso em: 24 set. 2022.

CHROUSOS, G. P.; GOLD, P. W. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. **JAMA**. v. 267, n. 9, p.1244-1252, 1992. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/395527>. Acesso em: 27 set. 2022.

COLLINS, S. M. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, v. 280, n. 3, p. G315-G318, mar. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171612/>. Acesso em: 01 out. 2022.

COSTA-SANTOS, J.; COSTA-SANTOS, M. L. Descrevendo o estresse. **Principia**, João Pessoa, n. 12, abr. 2005. Disponível em: <https://periodicos.ifpb.edu.br/index.php/principia/article/viewFile/312/269/>. Acesso em: 8 out. 2022.

CZÉH, B.; PEREZ-CRUZ, C.; FUCHS, E.; FLÜGGE, G. Chronic stress-induced cellular changes in the medial prefrontal cortex and their potential clinical implications: does hemisphere location matter? **Behavioral brain research**. v. 190, n. 1, p. 1-13. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384891/>. Acesso em: 10 out. 2022.

DICKERSON, S. S.; KEMENY, M. E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. **Psychological Bulletin**. v. 130, n. 3, p. 355-391, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122924/><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122924/>. Acesso em: 15 out. 2022.

DAMIÃO, A.; MARACI, R.; DAMIÃO, E.; LEITE, A.; SIPAHI, A. Doença inflamatória intestinal. **Revista brasileira de medicina**. São Paulo, p. 1105-1149, 2006. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001567832>. Acesso em: 19 out. 2022.

DE RAEDT, R.; KOSTER, E. H. Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: a reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. **Cognitive, affective, and behavioral neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 50-70, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233955/>. Acesso em: 23 out. 2022.

DROSSMAN, D. A. **The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process**. *Gastroenterology*. 130; p. 1377-1390, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701540/>. Acesso em: 28 out. 2022.

DÜNSER, M. W.; HASIBEDER, W. R. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. **Journal of intensive care medicine**. v. 24, n. 5, p. 293-316, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703817/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

ERIKSSON, E. M.; ANDRÉN, K. I.; KURLBERG, G. K.; ERIKSSON, H. T. Aspects of the nonpharmacological treatment of irritable bowel syndrome. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 40, p. 11439-11449, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616219/>. Acesso em: 6 nov. 2022.

FRANÇA, A. C. L.; RODRIGUES, A. L. **Stress e trabalho**: uma abordagem psicossomática, 4. ed. Grupo GEN, 2005. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788522464517/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

FERRANTE, M.; HERTOOGH, G.; HLAVATY, T.; D'HAENS, G.; PENNINGCKX, F.; D'HOORE, A.; VERMEIRE, S.; RUTGEERTS, P.; GEBOES, K.; VAN ASSCHE, G. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. **Gastroenterology**. v. 130, n. 6, p. 1595-1606, maio 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697723/>. Acesso em: 19 nov. 2022.

FIORI, A. M. Stress Ocupacional. **Revista CIPA**, São Paulo, v. 18, n. 206, p. 40-49, 1997. Disponível em: <https://www.lexml.gov.br/urn:urn:lex:br:redede.virtual.bibliotecas:artigo.revista:1997;1000521685>. Acesso em: 23 nov. 2022.

FRAUCHES A. B.; MIZUNO, M. S.; COELHO-AGUIAR, J. M.; TAVARES GOMES, A. L.; SOLETTI, R.; GOTIFRIED, C.; CASTELUCCI, P.; MOURA NETO, V. "O Sistema Nervoso Entérico" In: **Sistema digestório**: integração básico-clínica. São Paulo: Blucher, p. 315-334, 2016. Disponível em: <https://scholar.archive.org/work/cuyovtepgvfepnt7tzkclfmb54/access/wayback/https://openaccess.blucher.com.br/download-pdf/317/20122>. Acesso em: 26 nov. 2022.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. (5), p. 286--294, 2012. Disponível em: <https://sci-hub.mkssa.top/10.1038/nrgastro.2012.32>. Acesso em: 29 nov. 2022.

GASPARINI, R. G.; SASSAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 11, p. 423-429, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/CEG.S176583>. Acesso em: 03 dez. 2022.

GEER, E. **The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease**. Switzerland: Springer Cham. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-45950-9>. Acesso em: 5 dez. 2022.

GUARNER, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 22, n. 2, p. 14-19, maio 2007. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003. Acesso em: 7 dez. 2022.

HADDAD, M. T. “Síndrome do intestino irritável”. In: DANI, R. **Gastroenterologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 416. 2006. Acesso em: 12 dez. 2022.

HANAUER, S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflammatory bowel diseases**, v. 12, n. 1, p. 3-9, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16378007/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

GENERAL adaptation syndrome. **Indian Medical Gazette**. v. 86, n. 7, p. 305-306, jul. 1951. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5189260/?page=1>. Acesso em: 16 dez. 2022.

KIM, D. H.; CHEON, J. H. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. **Immune Network**, Seoul, v. 17, n. 1, p. 25-40, fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261018/>. Acesso em: 5 jan. 2023.

KHORSHIDI, M.; DJAFARIAN, K.; AGHAYEI, E.; SHAB-BIDAR, S. A posteriori dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of observational studies. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, Boston, v. 90, n. 3-4, p. 376-384, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711373/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KONTUREK, P. C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment Options. **Journal of physiology and pharmacology**. v. 62, n. 6, p. 591-599, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314561/>. Acesso em: 15 jan. 2023.

LEMGRUBER, R. **12 alimentos para combater a depressão**. Minha vida. 2018. Disponível em: <http://www.minhavidacom.br/alimentacao/galerias/13084-12-alimentos-para-combater-a-depressa>. Acesso em: 27 jan. 2023.

LIMONGI FRANÇA, A.; RODRIGUES, A. L. **Stress e trabalho**: uma abordagem psicossomática. 4. ed. 7. reimpr. São Paulo: Atlas, 2014. Acesso em: 1 fev. 2023.

LU, S.; WEI, F.; LI, G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. **Cell Stress**, v. 5, n. 6, abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8166217/>. Acesso em: 06 fev. 2023.

LYTE, M.; VULCHANOVA, L.; BROWN, D. R. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. **Cell and tissue research**, v. 343; p. 23-32, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20941511/>. Acesso em: 17 fev. 2023.

MACHADO, A. B. F.; MOREIRA, A. P. B. **Microbiota Gastrintestinal**: evidências de sua influência na saúde e na doença. 2. ed. 2021. Acesso em: 19 fev. 2023.

MAGALHÃES, A. F. N. "Doença de Crohn (CH)". In: DANI, R.; CASTRO, L. P. **Gastroenterologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. Acesso em: 24 fev. 2023.

MAYER E. A.; KNIGHT R, MAZMANIAN, S. K.; CRYAN, J. F.; TILLISCH, K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. **The Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 46, p. 15490-15496, nov. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228144/>. Acesso em: 2 mar. 2023.

MORGAN, S. A.; HASSAN-SMITH, Z. K.; LAVERY, G. G. Mechanisms in endocrinology: Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. **European Journal of Endocrinology**. v. 175, n. 2, p. R81-R87, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejendo/article/175/2/R81/6655090>. Acesso em: 5 mar. 2023.

MOTA, I. B; FARIA, A.; PIMENTEL-SANTOS, F. M.; CALHAU, C. Microbiota intestinal e espondiloartrites: o papel da dieta na terapêutica. **Acta Portuguesa de Nutrição**. [S. l.], n. 14, p. 24-28, 2018. Disponível em: https://actaportuguesadenutricao.pt/wp-content/uploads/2018/11/05_Microbiota-Intestinal.pdf. Acesso em: 15 mar. 2023.

MCEWEN, B. S.; SEEMAN, T. Protective and damaging effects of mediators of stress elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. **Annals of the New York Academy of Science**. v. 869, p. 30-47, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10681886/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MCEWEN, B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation. *Physiological Reviews*. v. 87, p. 873-904, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615391/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MCEWEN, B. S.; GIANAROS, P. T. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1186, p. 190-222, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201874/>. Acesso em: 21 mar. 2023.

MOLONEY et al. *et al.* Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. **CNS Neuroscience & therapeutics**, v. 22, n.2, p. 102-17, fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662472/>. Acesso em: 23 mar. 2023.

OLIVEIRA, T. C. C.; BORGES, S. C.; ALVES, A. M. P.; SCHNEIDER, L. C. L. Neurogênese e as interrelações entre SNE e SNC. **Arquivos do MUDI**. v. 23, n. 3, p. 359-370, 2019. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/download/51558/751375149171/>. Acesso em: 27 mar. 2023.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. dos S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**. v. 14, n. 1, 2016. Disponível em: <https://www.arqcom.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629>. Acesso em: 29 mar. 2023.

PAVLOV, V. A.; WANG, H.; CZURA, C. J.; FRIEDMAN, S. G.; TRACEY, K. J. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. **Molecular Medicine**, v. 9: p. 125-134, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1430829/>. Acesso em: 1 abr. 2023.

PENNA, F.; NICOLI, J. Influence of colostrum on normal bacterial colonization of the neonatal gastrointestinal tract. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 77, n. 4, p. 251-252, jul./ago. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/mXNmhrLjsdXf3D744Z7b9HN/?lang=p>. Acesso em: 3 abr. 2023.

PERL, M.; CHUNG, C. S.; LOMAS-NEIRA, J.; RACHEL, T. M.; BIFFL, W. L.; CIOFFI, W. G.; AYALA, A. Silencing of Fas, but not caspase-8, in lung epithelial cells ameliorates pulmonary apoptosis, inflammation, and neutrophil influx after hemorrhagic shock and sepsis. **The American journal of pathology**, v. 167; p. 1545-1559, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314469/>. Acesso em: 7 abr. 2023.

POMPILIO, C. E.; & CECCONELLO. Profilaxia das úlceras associadas ao estresse. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva**. São Paulo, v. 23, n. 2, jun. 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abcd/a/dJcxWnZ9vPRzwLKw5468qCD/?format=html/>. Acesso em: 9 abr. 2023.

RIBEIRO, L. M.; ALVES, N. G.; SILVA-FONSECA, V. A.; NEMER, A. S. de A. Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 77-83, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/WMyvnLSqVkFjTkbZb6s8nBM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 abr. 2023.

SELYE, H. **Stress and the General Adaptation Syndrome**. **British Medical Journal**, Londres. v. 1, n. 4667, p. 1383-1392, jun. 1950. Disponível em: <https://sci-hub.mkxa.top/10.1136/bmj.1.4667.1383>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SLOAN E. K.; CAPITANIO, J. P.; COLE, S. W. Stress-induced remodeling of lymphoid innervation. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, p. 15-21, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17697764/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

DE ALMEIDA SOARES, A. J.; PEREIRA ALVEZ, M. D. G. Cortisol como variável em psicologia da saúde. **Psicologia, saúde e doenças**. v. 7, n. 2, p. 165-177, 2006. Disponível em: <https://www.redalyc.org/exportar/cita.oa?id=36270202/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

SHELBY, J.; KATHRYN, L. Stress and Disease. In: HUETHER S.; MCCANCE, K. (org.), **Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children**. 4. ed. St. Louis: C.V. Mosby. 2001. p. 272-289. Acesso em: 21 abr. 2023.

DE SOUSA, M. B. C.; SILVA, H. P. A.; GALVÃO-COELHO, N. L. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia**, Natal, v. 20, n. 1, p. 2-11, jan-mar 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/epsic/a/wLn5RGy9pVXSZKryWSPHXTF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 abr. 2023.

SPERBER *et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. **Gastroenterology**, v. 160, n.1, p. 99-114, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294476/>. Acesso em: 25 abr. 2023.

SUDO, N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. 504, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00504/full>. Acesso em: 27 abr. 2023.

SUN, Y.; LI, L.; XIE, R.; WANG, B.; JIANG, K.; CAO, H. et al. Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. **Frontiers in Front Pediatrics**, v.

7, p.432, out. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6821654/>. Acesso em: 29 abr. 2023.

THAYER J. F.; STERNBERG, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1088, p. 361-372, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192580/>. Acesso em: 1 maio 2023.

TOMAZONI, E. I.; BENVENÚ, D. M. Sintomas de ansiedade e depressão, e a qualidade de vida de pacientes com doença de Crohn. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 2, p. 148-153, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/HYK3jmGfZxwwdwzBrGDzGnr/abstract/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 3 maio 2023.

TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 53, n. 4, p. 865-871, out. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377295/>. Acesso em: 5 maio 2023.

WALL, R.; ROSS, R. P.; RYAN, C. A.; HUSSEY, S.; MURPHY, B.; FITZGERALD, G. F.; STANTON, C. Role of gut microbiota in early infant development. **Clinical Medicine: Pediatrics Auckland**, v. 3, p. 45-54, mar. 2009. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676293/>. Acesso em: 7 maio 2023.

WALLON, C.; YANG, P.; KEITA, Å.; ERICSON, A. Corticotropin releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. **Gut**, v. 57, n. 1, p. 50-58, 2008. Disponível em: <https://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A17925&dswid=-9701/>. Acesso em: 9 maio 2023.

YANDRAPU, H.; SAROSIEK, J. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview. **Current gastroenterology reports**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 24, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109006/>. Acesso em: 10 maio 2023.