



Efeitos do estresse crônico em áreas do cérebro

Erika C. Silva¹

¹Curso de Psicologia – Faculdade Estácio do Recife-Fir
Av. Eng. Abdias de Carvalho - 1678 – Madalena – Recife – PE - Brasil

erika.cristiane@hotmail.com

Resumo. *Sabe-se que o estresse crônico pode afetar várias áreas de funcionamento biopsíquico. Já que muitos trabalhos têm abordado as repercussões do estresse em áreas somáticas, com os sistemas cardiovascular e imunológico, o objetivo do presente artigo foi revisar a literatura sobre os efeitos do estresse crônico no cérebro. Para tanto, este artigo aborda o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, enfatizando a ação do hormônio cortisol, o estresse crônico e o efeito deste em algumas áreas do cérebro. Nesse sentido, estudos têm demonstrado que a exposição prolongada a estressores provoca alterações químicas e morfológicas em regiões cerebrais, como: o hipocampo, a amígdala, o núcleo acumbens, o córtex pré-frontal e o córtex visual.*

Abstract. *It is known that chronic stress can affect various areas of biopsychic functioning. Since many studies have addressed the effects of stress in somatic areas with the cardiovascular and immune systems, the aim of this article was to review the literature on the effects of chronic stress on the brain. Therefore, this article discusses the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, emphasizing the action of the hormone cortisol, the stress cone and the effect of this in some areas of the brain. Accordingly, studies have shown that prolonged exposure to stressors causes chemical and morphological changes in brain regions such as hippocampus, amygdala, nucleus accumbens, the prefrontal cortex and the visual cortex.*

1 Introdução

A palavra estresse é a versão em português do vocábulo inglês *stress*. Esse termo foi inicialmente utilizado na Física e significa literalmente tensão. Nesta ciência, tensão é conceituada como o grau de deformidade sofrido por um material quando submetido a um esforço ou pressão [Halliday, Resnick & Walker 2001].

Sem encontrar uma palavra que melhor caracterizasse o resultado de seus experimentos, o endocrinologista Hans Selye (1965) fez uso do termo *stress* para falar da soma de todas as reações sistêmicas não específicas que surgiram nos animais estudados (ratos), após uma longa e continuada exposição a diversos estressores. Reações não específicas, porque elas eram independentes do estímulo estressor utilizado (frio, exercícios físicos intensos e etc.). A partir dele surgiram outros estudos utilizando o termo estresse como vocábulo científico, alguns deles citados na presente revisão.

Alguns estudos continuaram a falar de estresse privilegiando a sua base original, a fisiologia, o que promoveu avanços nos conhecimentos sobre a regulação endócrina promovida a partir de estímulos estressores [Charmandari, Tsigos & Chrousos 2005; McEwen 2008]. Outros, a exemplo Lazarus e Folkman (1984), propuseram uma vertente cognitiva de conceber o estresse. Estes foram além, propondo uma ferramenta

que investiga o modo como o indivíduo enfrenta os estressores. Ainda surgiram pesquisadores, a exemplo Marilda Lipp (2005), no Brasil, que criaram instrumentos de detecção do estresse, bem como estratégias cognitivas de preveni-lo e enfrentá-lo.

Somado a popularização do termo estresse [McEwen 2008], críticas surgiram em torno do emprego do mesmo na ciência [Castiel 2005; Figueiras & Hippert 1999]. Figueiras e Hippert (1999) salientam que não se tem muita clareza do que é estresse, já que existem muitas definições para o mesmo termo. Vários autores [Figueiras & Hippert 1999; McEwen 2005] chamam a atenção para o fato de se tomar os agentes estressores como sinônimo de estresse, é o que torna o termo um tanto ambíguo. McEwen (2005) também lembra que é comum o termo estresse ser utilizado para referir tanto ao estresse bom (eustresse) como ao estresse mau (distresse).

Tentando evitar a desconfiança acerca da cientificidade da palavra estresse, McEwen (2005) optou por adotar dois novos termos que pudessem separar o estresse adaptativo (*allostasis*), que é positivo, da sobrecarga de estresse (*allostact load*), que gera adoecimento e até morte. Ele criou sua própria saída para firmar o fenômeno do estresse como algo que pudesse ser mencionado sem ambiguidades. O estresse crônico pode afetar várias áreas de funcionamento biopsíquico [Andersen *et al.* 2008; Choi *et al.* 2012; Joëls, Krugers & Karst 2008; Morales-Medina *et al.* 2009; Lovallo *et al.* 2010; McEwen 2006; Tomoda *et al.* 2009 2012; Yang *et al.* 2008].

Em seres humanos, um dos principais marcadores fisiológicos do estresse é a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), caracterizado pela liberação da adrenalina, na fase inicial do estresse, e do glicocorticóide cortisol, o qual tenta promover a resistência do organismo à ação do(s) estressor(es) [Chrousos 2009; Dedovic *et al.* 2005; Kloet, Joëls & Holsboer 2005]. Esses reguladores químicos promovem uma reação de adaptação em busca da homeostase [Selye 1965]. Caso os estressores sejam persistente e o cortisol seja liberado em excesso, o organismo pode sofrer efeitos prejudiciais em vários órgãos, inclusive no cérebro.

2 Estresse e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

A resposta fisiológica aos estressores é mediada pelo sistema nervoso autônomo (SNA) e pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), bem como a consequente produção de glicocorticóides e catecolaminas [Chrousos 2009; Kloet, Joëls & Holsboer 2005; McEwen 2008].

O cérebro é um alvo do estresse, já que sofre mudanças químicas e estruturais em resposta a estressores agudos e crônicos. O hipotálamo, região do encéfalo que desempenha um importante papel na integração entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico, controla a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise através do fator liberador de corticotropina (CRF) [Herman *et al.* 2012].

A presença do ACTH na corrente sanguínea atua no córtex da glândula adrenal, localizada acima do rim. Esta atuação consiste na liberação de glicocorticóides, que em humanos é 95% de cortisol. Este, por sua vez, entre várias ações no organismo, atua no metabolismo dos carboidratos, disponibilizando grande quantidade de glicose (50 %, ou mais, acima do normal) no plasma sanguíneo, sendo um hormônio muito relevante durante o jejum prolongado; reduz as proteínas celulares, o que pode deixar os músculos mais fracos; mobiliza ácidos graxos (lipídios) para o plasma, aumentando a sua

concentração sanguínea; atua no combate a inflamações e reações alérgicas; e reduz a produção de anticorpos, impactando diretamente a imunidade [McEwen 2008].

A estimulação provocada por estressores tanto físicos, como mentais, atua no eixo HHA, fazendo com que a secreção de cortisol se eleve 20 vezes do seu nível basal. O ritmo circadiano do cortisol, em condições normais, apresenta taxas altas no início da manhã e vai diminuindo a noite, mais expressivamente horas depois do adormecer [Chrousos 2009; Herman *et al.* 2012].

Esses reguladores químicos promovem uma reação de adaptação em busca da homeostase [Selye 1965]. Se esta busca persistir por um longo período de tempo, o estresse passa a ser prejudicial, caracterizando o estresse crônico e podendo comprometer o bom funcionamento orgânico [Chrousos 2009; Ulrich-Lai & Herman 2009].

3 O estresse crônico

O cérebro é um alvo do estresse, já que sofre mudanças químicas e estruturais em resposta a estressores agudos e crônicos [McEwen 2008]. O estresse agudo cessa logo após o afastamento do agente estressor. Já o estresse crônico “refere-se a um estado de tensão prolongado que pode levar ao desenvolvimento de várias doenças e prejuízos para a qualidade de vida do ser humano” [Lipp 2006, p. 83].

O estresse crônico pode ser o disparador de inúmeras doenças geneticamente programadas, as quais permaneceriam latentes na ausência do estresse, e de doenças oportunistas que se aproveitam da queda da imunidade para instalar-se no organismo. Essas doenças podem ser tanto físicas como psicológicas [Bradley & Dinan 2010; Lipp 2006].

A exposição a estressores pode precipitar ou agravar muitas doenças mentais, como o Transtorno Depressivo Maior, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e a Esquizofrenia [Bradley & Dinan 2010; Liston, McEwen & Casey 2009]. Por exemplo, uma extensa revisão da literatura, realizada por Bradley e Dinan (2010), relaciona estresse crônico e a Esquizofrenia.

Eles citam que pessoas com Esquizofrenia experienciam períodos de elevadas secreções de cortisol. Isso regularmente acontece no primeiro episódio da doença, sendo verificado também em alguns pacientes crônicos com mais estabilidade clínica. O uso de medicação e o tipo de sintoma podem interferir no nível de cortisol do paciente [Bradley & Dinan 2010].

Conforme Lipp (2006, p. 83), “o ser humano, cronicamente estressado, apresenta cansaço mental, dificuldade de concentração, perda de memória imediata, apatia e indiferença emocional”, o que compromete as relações do sujeito com o mundo. Três fatores podem contribuir para o estresse crônico evoluir para estágios prejudiciais como quase-exaustão e exaustão, são eles: (1) permanência de um estressor na história de vida de uma pessoa, (2) acúmulo de estressores e (3) estresse recorrente.

Os estressores parecem atingir diferentemente homens e mulheres, visto que mulheres, conforme resultados de pesquisas, apresentam maior número de sintomas de estresse [Calais, Andrade & Lipp 2003; Goulart Júnior & Lipp 2008]. Para exemplificar, conforme pesquisa realizada na Alemanha, o estresse crônico e a exaustão estão associados com maior carga alostática nos professores do sexo feminino, tendo em

vista que a profissão docente pode gerar um potencial elevado de estresse [Bellingrath, Weigt & Kudielka 2009].

Estudos realizados no Brasil também confirmam a prevalência de estresse em professoras, com percentuais que passam dos 50% de cada amostra investigada. Pesquisas utilizando o Inventário de Sintomas de Stress para adultos de Lipp (ISSL), demonstram que há predominância de sintomas psicológicos e de estresse na fase da resistência [Goulart Júnior & Lipp 2008]. A fase de resistência, de acordo com Lipp (2006), é caracterizada pela persistência dos estressores. Conforme Goulart Júnior e Lipp (2008, p. 848):

A fase de resistência ocorre quando, sendo o estressor de longa duração ou de grande intensidade, o organismo tenta restabelecer o equilíbrio interno de um modo reparador. O organismo se utiliza das reservas de energia adaptativa, na tentativa de se reequilibrar. Se a reserva de energia adaptativa for suficiente, a pessoa se recupera e sai do processo de estresse. Se, por outro lado, o estressor exige mais esforço de adaptação do que é possível para aquele indivíduo, então o organismo se enfraquece e torna-se vulnerável a doenças.

Portanto, é relevante esclarecer que o estresse não é uma doença. A função do estresse consiste em promover a resistência do organismo aos estressores. Entretanto, o excesso do estágio de resistência passa a ser prejudicial, caracterizando o estresse crônico e podendo comprometer o bom funcionamento orgânico [Chrousos 2009; Ulrich-lai & Herman 2009].

4 O efeito do estresse em algumas áreas do cérebro

Um grande número de achados científicos tem mostrado que a exposição prolongada a estressores provoca mudanças químicas e estruturais em várias regiões cerebrais. Estudos em humanos e de modelo animal têm demonstrado essas alterações em áreas como: o hipocampo [Admon *et al.* 2009; Andersen *et al.* 2008; Radley 2005; Grassi-Oliveira, Ashy, Milnitsky 2008], a amígdala [Andersen *et al.* 2008; Morales-Medina *et al.* 2009], o núcleo acumbens [Morales-Medina *et al.* 2009], o córtex pré-frontal (cpf) [Andersen *et al.* 2008; Arnsten 2009] e o córtex visual [Choi *et al.* 2012; Hanson *et al.* 2012; Olivares *et al.* 2010; Tomoda *et al.* 2009, 2012].

Conforme revisões realizadas, as perdas celulares ocasionadas pelo estresse atua principalmente no sistema límbico, provocando a retração de processos dendríticos, a inibição da neurogênese, e até mesmo a morte de neurônios, como por exemplo, diminuição do volume do hipocampo [Admon *et al.* 2009; Radley 2005; Grassi-Oliveira, Ashy & Milnitsky 2008; Morrison 2005; Ulrich-Lai; Herman 2009].

Considerando que os glicocorticóides ligam-se aos receptores em diversas áreas do cérebro, como por exemplo, o hipocampo e a amígdala [Peavy *et al.* 2009], um estudo com ressonância magnética funcional (fMRI), para investigar a evolução temporal e o *locus* de efeitos da hidrocortisona (cortisol) sobre estruturas cerebrais, em humanos adultos em repouso, observou no grupo da hidrocortisona reduzida atividade no hipocampo e amígdala em relação ao grupo controle (uso de placebo) [Lovallo *et al.* 2010].

Esses resultados funcionais encontram correspondência anatômica com outros achados anteriores, como são colocados a seguir. Mulheres que sofreram abuso sexual

na infância e adolescência apresentaram diminuição do volume do hipocampo e amígdala, da substância cinzenta do córtex pré-frontal e do corpo caloso (também uso de ressonância magnética) [Andersen *et al.* 2008].

O uso de corticosteróide, conforme um estudo de modelo animal, provocou remodelação dendrítica na amígdala basolateral, no hipocampo e no núcleo accumbens [Morales-Medina *et al.* 2009]. Em outro estudo animal, ratos foram selecionados conforme a diferença entre o volume do complexo basolateral da amígdala (CBA). O grupo que apresentava CBA pequeno mostrou significativamente maiores respostas de liberação de corticosterona ao estresse do que o grupo que apresentava CBA maiores. Nesse caso, a maior liberação de glicocorticóides parece estar associada com o volume de CBA pequena [Yang *et al.* 200]. Revisões realizadas por Arnsten (2009); Lupien *et al.* (2009) e Grassi-Oliveira, Ashy e Milnitsky (2008) trazem mais resultados de estudos que corroboram esses achados.

Como sugere os resultados da pesquisa de Andersen *et al.* (2008), o CPF também é um alvo da ação dos hormônios glicocorticóides. Uma revisão sobre a ação do estresse no CPF em roedores, realizada por Holmes e Wellman (2009) destaca que neurônios piramidais, em várias regiões do córtex pré-frontal, sofrem considerável remodelação com a exposição a estressores, mesmo os de natureza breve ou ostensivamente leve. Para estes pesquisadores, essas alterações estruturais provavelmente resultam em importantes alterações funcionais, ou seja, comprometimentos nas funções executivas, como a memória de trabalho, que são processadas no CPF.

Para Arnsten (2009), o PFC, além de ser a região do cérebro mais evoluída, pelo fato de ser o âmbito de nossas mais altas habilidades cognitivas, é também a região do cérebro que é mais sensível a efeitos prejudiciais da exposição ao estresse. O PFC regula nossos pensamentos, ações e emoções através de extensas conexões com outras regiões do cérebro.

Nesse sentido, Peavy *et al.* (2009) fizeram um estudo longitudinal para investigar se a exposição prolongada a eventos estressantes e cortisol poderia provocar alterações na cognição (tanto global, como na memória) em idosos (idades 65-97), divididos em dois grupos, (1) normais e (2) com comprometimento cognitivo leve. Este estudo concluiu que o estresse crônico afeta o funcionamento cognitivo de modo diferente nos grupos investigados. O cortisol relacionou-se a efeitos neurotóxicos a longo prazo no primeiro grupo, enquanto que no segundo ao aumento da função cognitiva.

Diferentemente, uma pesquisa de Mizoguchi *et al.* (2004) examinou os efeitos da supressão de glicocorticóides endógenos por adenoctomia da adrenal na memória de trabalho de ratos, e explorou no córtex pré-frontal a atividade dopaminérgica envolvida na memória. A adenoctomia prejudicou a memória de trabalho, diminuindo a dopamina liberada e aumentando os receptores D1 no córtex pré-frontal.

Nesse sentido, um estudo bem recente com adolescentes (uso de ressonância magnética) procurou avaliar se o estresse crônico afeta morfologicamente o córtex pré-frontal, local responsável pela memória de trabalho. Além de uma diminuição do volume das substâncias brancas e cinzentas, especificamente entre o cíngulo anterior e os pólos frontais do córtex pré-frontal, outras regiões do cérebro apresentaram comportamento semelhantes, como por exemplo o lobo occipital direito [Hanson *et al.*

2012]. Relacionando os achados de Mizoguchi *et al.* (2004) com este não há dúvidas do papel dos glicocorticóides na função cerebral em pauta, assim como parece que é o excesso desse hormônio que causa os prejuízos mencionados.

Para inferir disfunções da percepção visual, tendo em vista a memória visual em pacientes com Esquizofrenia, uma recente pesquisa utilizou o *CANTAB tests* como instrumento de avaliação neuropsicológica e revelou que pacientes com tal psicose apresentaram um déficit de aprendizagem mais acentuada corresponde à via visual magnocelular (M), ou seja, relacionado ao processamento de objetos grandes. [Kéri *et al.* 2012].

Baseando-se em estudos que revelaram hipoativação no córtex occipital de pessoas com TEPT, mas não com outras desordens de ansiedade [Etkin & Wager 2007], uma pesquisa recente avaliou a memória, atenção, habilidades visuo-espaciais, linguagem e processamento de informação visual básicas em pacientes com Esquizofrenia com ou sem TEPT. Este estudo fez uso da bateria repetível para a avaliação do estado neuropsicológico (RBANS) e tarefas de sensibilidade ao contraste visual [Halász *et al.* 2013], os quais revelaram que o TEPT pode estar associado com piores funções neuropsicológicas, enquanto isso não afeta o processamento básico da informação visual.

O Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) também está associado a uma diminuição do volume do hipocampo. Conforme revisões realizadas, muitas formas de psicopatologia, incluindo transtornos de humor, Esquizofrenia, transtornos de ansiedade e dependência, são frequentemente associadas com história de trauma, estresse e também são caracterizadas por prejuízos nas funções executivas [Herman *et al.* 2012; Holmes & Wellman 2009].

Lupien *et al.* (2009) numa vasta revisão sobre os efeitos do estresse do pré-natal a velhice, a partir de pesquisas tanto em modelos animais como em humanos, encontrou que a exposição crônica aos glicocorticóides têm um impacto em estruturas do cérebro envolvidas na cognição e na saúde mental. O alvo da ação dos hormônios do estresse dependerá dos diferentes períodos da vida de uma pessoa (pré-natal, infância, adolescência, fase adulta, velhice), com maior impacto sobre as estruturas que estão em desenvolvimento no momento da exposição ao estresse.

O córtex visual primário é uma área importante no processamento de informações visuais. E parece não ser imune a ação dos efeitos de estressores [Bremner *et al.* 2004; Dedovic *et al.* 2005; Olivares *et al.* 2010; Tomoda *et al.* 2009, 2012]. Evidências de neuroimagens, utilizando ressonância magnética, demonstraram que jovens (18-22 anos) universitários, saudáveis, sem uso de medicações, que foram submetidos a graves estressores na infância (abuso sexual), apresentaram uma redução da substância cinzenta no córtex visual primário e no córtex visual associativo. Quanto maior o período de tempo exposto ao agente estressor, maior foi verificado a perda da substância cinzenta com a maioria das diferenças proeminentes aparecendo no giro lingual direito e giro fusiforme esquerdo [Tomoda *et al.* 2009]. Semelhantemente, Hanson *et al.* (2012) também encontraram diminuição do volume das substâncias brancas e cinzentas no lobo occipital direito (uso de ressonância magnética /adolescentes como amostra).

Outro achado muito próximo a estes citados, uma análise Morfométrica Baseada em Voxel (uso de ressonância magnética) identificou uma associação significativa entre

a exposição à violência doméstica e a redução do volume da substância cinzenta no giro lingual direito do córtex visual [Tomoda *et al.* 2012]. Este giro lingual direito desempenha um papel crítico no reconhecimento de aspectos globais de uma imagem. A redução do volume da substância cinzenta no córtex occipital também foi encontrado por Fennema-Notestine *et al.* (2002), associada com uma história anterior de abuso infantil.

Parece que a exposição à violência doméstica age como um estressor traumático para alterar o desenvolvimento do córtex visual. Como se pode observar num estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET), mulheres com história de abuso sexual na infância relacionada ao TEPT, tiveram uma ativação diminuída de certas áreas visuais de associação [Bremner *et al.* 2004]. Corroborando com este achado, provas meta-analítica revelaram hipoativação no córtex occipital de pessoas com TEPT, mas não com outras desordens de ansiedade [Etkin & Wager 2007].

Outro estudo, que procurou investigar os efeitos do estresse crônico no córtex visual primário de ratos machos, demonstrou a partir de imagens microscópicas da região dorsomedial da área 17, que os ratos submetidos a estresse crônico apresentou uma menor densidade neuronal se comparado ao grupo controle, o qual não foi submetido ao estressor. Os autores desse estudo acreditam que essa alteração morfológica pode ter um impacto sobre o processamento visual [Olivares *et al.* 2010].

Tomoda *et al.* (2009), considerando seu estudo em particular, propuseram que os efeitos produzidos pelos estressores se deu devido a uma cascata de eventos que incluem a excessiva exposição a hormônios como o cortisol. Fazendo uma revisão da literatura [Andersen *et al.* 2008; Bradley & Dinan 2010; Choi *et al.* 2012; Hanson *et al.* 2012; Joëls, Krugers & Karst 2008; McEwen 2008; Morales-Medina *et al.* 2009; Lovallo *et al.* 2010; Olivares *et al.* 2010; Peavy *et al.* 2009; Tomoda *et al.* 2009, 2012; Yang *et al.* 2008] do tema em pauta, encontra-se que a contínua produção de cortisol está associada a mudanças morfológicas e funcionais em vários tecidos do corpo humano.

5 Considerações finais

Como foi visto acima, caso os estressores sejam persistente e o cortisol seja liberado em excesso, o organismo pode sofrer efeitos prejudiciais em vários órgãos, inclusive no cérebro.

Essas evidências anatômicas do efeito nocivo do estresse crônico sugerem que comprometimentos morfológicos poderiam ocasionar alterações fisiológicas de áreas cerebrais, o que afetaria as funções psíquicas. Sendo assim, já que estudos sobre o efeito do estresse crônico no cérebro relacionam estressores, áreas afetadas e funções comprometidas, eles parecem úteis na compreensão da etiologia de doenças mentais.

Referências

- Admon, R.; Lubin, G.; Stern, O.; Rosenberg, K.; Sel, L.; Ben-ami, H.; Hendler, T. (2009) Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Neuroscience*, v. 106, n. 33, p. 14120–14125.
- Andersen, S. L.; Tomoda, A.; Vincow, E. S.; Valente, E.; Polcari, A.; Teicher, M. H. (2008) Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual

- abuse on regional brain development. *J neuropsychiatry clin neurosci.*, v. 20, n. 3, p. 292-301.
- Arnsten, A. F. (2009) Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat rev neurosci.* v. 10. p. 410-422.
- Bellingrath, S.; Weigl, T.; Kudielka, B.M. (2009) Chronic work stress and exhaustion is associated with higher allostatic load in female school teachers. *Stress*, v. 12, n. 1, p. 37-48.
- Bradley, A. J.; Dinan, T. G. (2010) A systematic review of hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *Journal of psychopharmacology*, v. 24, n. 11, p. 91-118.
- Bremner, j. D.; Vermetten, E.; Vythilingam, M.; Afzal, N.; Schmahl; C.; Elzinga, B.; Charney, D. S. (2004) Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol psychiatry*, v. 55, p. 612–620.
- Calais, S. L.; Andrade, L. M. B.; Lipp, M. E. N. (2003) Diferenças de sexo e escolaridade na manifestação do stress em adultos jovens. *Psicologia: reflexão e crítica*, v. 16, n. 2, p. 257-263.
- Castiel, L. D. (2005) O estresse na pesquisa epidemiológica: o desgaste dos modelos de explicação coletiva do processo saúde-doença. *Physis: rev. Saúde coletiva*, rio de janeiro, v. 15(suplemento), p.103-120.
- Charmandari, E.; Tsigos, C.; Chrousos, G. (2005) Endocrinology of the stress response. *Annual review of physiology*.
- Choi, J.; Jeong, B.; Polcari, A.; Rohan, M. L.; Teicher, M. H. (2012) Reduced fractional anisotropy in the visual limbic pathway of young adults witnessing domestic violence in childhood. *Neuroimage*, v. 59, p. 1071–1079.
- Chrousos, G. P. (2009) Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.*, v. 5, p. 374–381.
- Dedovic, K.; Renwick, R.; Mahani, N. K.; Engert, V.; Lupien, S. J.; Pruessner, J. C. (2005) The montreal imaging stress task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J psychiatry neurosci*, v. 30, n. 5, p. 319-325.
- Etkin, A.; Wager, T. D. (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in ptsd, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry*, v. 164, p. 1476–1488.
- Fennema-Notestine, C.; Stein, M. B.; Kennedy, C. M.; Archibald, S. L.; Jernigan, T. L. (2002) Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol psychiatry*, v. 52, p. 1089–1101.
- Figueiras, J. C.; Hippert, M. I. S. (1999) A polêmica em torno do conceito de estresse. *Psicologia: ciência e profissão*, v. 19, n. 3, p. 40-51.
- Goulart Jr, E.; Lipp, M. E. N. (2008) Estresse entre professoras do ensino fundamental de escolas públicas estaduais. *Psicologia em estudo, maringá*, v. 13, n. 4, p. 847-857.

- Grassi-Oliveira, R.; Ashy, M.; Milnitsky, L. (2008) Stein Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev bras psiquiatr.*, v. 30, n. 1; p.60-68.
- Hanson, J. L.; Chung, M. K.; Avants, B. B.; Rudolph, K. D.; Shirliff, E. A.; Gee, J. C.; Davidson, R. J.; Pollak, S. D. (2012) Structural variations in prefrontal cortex mediate the relationship between early childhood stress and spatial working memory. *The journal of neuroscience*, v. 32, n. 23, p. 7917–7925.
- Halász, I.; Levy-Gigi, E.; Kelemen, O.; Benedek, G.; Kéri, S. (2013) Neuropsychological functions and visual contrast sensitivity in schizophrenia: the potential impact of comorbid posttraumatic stress disorder (PTSD). *Front psychol.*, v. 4, n. 136, p. 1-6.
- Halliday, D.; Resnick, R.; Walker, J. (2001) *Fundamentos da física.*, Rio de Janeiro, LTC editora, v.1, 6ª edição.
- Herman, J.P.; Mcklveen, J.M.; Solomon, M.B. ; Carvalho-Netto, E.; Myers, B. (2012) Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz. J. Med. And biol. Res.*, v. 45, n. 4, p. 292-298.
- Holmes, A.; Wellman, C. L. (2009) Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci biobehav rev.*, v. 33, n. 6, p. 773–783.
- Joëls, M.; Krugers, H.; Karst, H. (2008) Stress-induced changes in hippocampal function. *Prog brain res.*, v. 167, p. 3-15.
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. (1984) *Stress, appraisal and coping.* New York, springer.
- Lipp, M. E. N. (2005) *Inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL).* São Paulo, casa do psicólogo, 3ª edição.
- Lipp, M. E. N. (2006) Teorias de tema de vida do stress recorrente e crônico. *Boletim academia paulista de psicologia*, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 82-93.
- Liston, C.; McEwen, B. S.; Casey, B. J. (2009) Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc natl acad sci.* v. 106, n. 3, p. 912–917.
- Lovallo, W. R.; Robinson, J. L.; Glahn, D. C.; Fox, P. T. (2010) Acute effects of hydrocortisone on the human brain: an fmri study. *Psychoneuroendocrinology*, v. 35, n. 1, p. 15–20.
- Lupien, S.J.; McEwen, B.S.; Gunnar, M.R.; Heim, C. (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat rev neurosci.* v. 10, p. 434–445.
- Kéri, S.; Szamosi, A.; Benedek, G.; Kelemen, O. (2012) How does the hippocampal formation mediate memory for stimuli processed by the magnocellular and parvocellular visual pathways? Evidence from the comparison of schizophrenia and amnesic mild cognitive impairment (amci). *Neuropsychologia*, v. 50, n. 14, p. 3193–3199.
- Kloet, E. R.; Joëls, M.; Holsboer, F. (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, v. 6, p.463-475.
- McEwen, B. S. (2005) Stressed or stressed out?: what is the difference? *Journal of psychiatry and neuroscience*, v. 30, n. 5, p. 315-318.

- McEwen, B. S. (2006) Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. v. 8, n. 4, p.367-381.
- McEwen, B. S. (2008) Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur j pharmacol*. V. 583, n. 2-3, p. 174-185.
- Morales-Medina, J. C.; Sanchez, F.; Flores, G.; Dumont, Y.; Quirion, R. (2009) Morphological reorganization after repeated corticosterone administration in the hippocampus, nucleus accumbens and amygdala in the rat. *J. Chemical of neuroanatomy*, v. 38, n. 4, p. 266–272.
- Olivares, R.; Toledo, C.; Vera, Y.; Morgan, C.; Pérez, H.; Ortíz, A.; Henríquez, M.; Hernández, A.; Cifuentes, F. (2010) Densidad neuronal en la corteza visual primaria (área 17), en ratas sometidas a estrés crónico. *Int. J. Morphol.*, v.28, n.3, p. 855-860.
- Peavy, G. M.; Salmon, D. P.; Jacobson, M. W.; Herve, A.; Gamst, A. C.; Wolfson, T.; Patterson, T. L.; Goldman, S.; Mills, P. J.; Khandrika, S.; Peres, J. F. P.; Nasello, a. G. (2005) Achados da neuroimagem em transtorno de estresse pós-traumático e suas implicações clínicas. *Rev. Psiq. Clín.*, v. 32, n. 4, p. 189-201.
- Radley, J. J.; Morrison, J. H. (2005) Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing res rev.*,v. 4, n. 2, p. 271-287.
- Selye, H. (1965) *Stress - a tensão da vida*. Trad. De frederico branco. 2. Ed. São paulo: ibrasa.
- Tomoda, A; Navalta,C. P.; Polcari,A.; Sadato,N.; Teicher, M. H. (2009) Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol psychiatry*. V. 66, n. 7, p. 642-648.
- Tomoda, A.; Polcari, A.; Anderson, C. M.; Teicher, M. H. (2012) Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *Plos one*, v. 7, n. 12, p. 1-11.
- Ulrich-Lai, Y. M.; Herman, J. P. (2009) Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat rev neurosci.*, v. 10, n. 6, p. 397- 409.
- Yang, R. J.; Mozhui, K.; Karlsson, R. M.; Cameron, H. A.; Williams, R. W.; Holmes, (2008) A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology*, v. 33, p. 2595–2604.