

ENDOCRINOLOGIA DO ESTRESSE E IMPORTÂNCIA NO BEM-ESTAR ANIMAL *

1) - Estresse: implicações no bem-estar animal

Todas formas de vida têm desenvolvido mecanismos para combater o estresse em suas vidas, uma vez que é notório os efeitos danosos do estresse sobre o indivíduo. Gradualmente foi aceito que os animais também sofrem da carga de estresse, e desenvolvem patologias similares aos seres humanos, quando expostos a situações adversas ao seu organismo, podendo sucumbir a doenças, atraso no crescimento ou prejuízos reprodutivos (Moberg, 1996). O reconhecimento dos efeitos nocivos do estresse demonstra a sua importância para o bem-estar de um animal.

O efeito do estresse no organismo induz a mudanças na secreção de hormônios da glândula pituitária, também chamada hipófise, implicando em falhas reprodução (Rivier e Riviest, 1991), alterações metabólicas (Elsasser *et al.*, 2000), resposta imunológica (Blecha, 2000) e comportamento animal (Moberg, 1996).

Apesar da terminologia estresse ser amplamente utilizada, não existe um consenso sobre a sua definição. Segundo Moberg (2000), estresse pode ser definido como a resposta biológica ou conjunto de reações obtidas quando um indivíduo percebe uma ameaça à sua homeostase. Esta ameaça, constitui-se no agente ou estímulo estressantes. O conjunto de respostas do organismo é uma tentativa de restabelecer a homeostasia, que é definida por Dukes (1996) como uma propriedade auto-reguladora do organismo que permite a manutenção do seu equilíbrio interno e essencial a sua própria existência.

Diferente da maioria das doenças, estresse não possui uma etiologia ou prognóstico definido. Moberg (2000) propõe um modelo para servir como fundamento teórico na discussão e reconhecimento do estresse. Este modelo é aplicado na compreensão do estresse em toda espécie animal, seja nos seres humanos, animais de laboratório, domésticos, selvagens, ou mesmo em invertebrados.

* Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal (VET00036) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias pelo mestrando JOILMARO PEREIRA ROSA, no primeiro semestre de 2003. Professor da disciplina: Félix H. D. González.

2) - Modelo de estresse animal

O modelo de estresse animal desenvolvido (Figura 1) sugere uma resposta biológica ao estresse a partir de três estágios gerais:

- 1)- o reconhecimento de um estímulo estressante,
- 2)- a defesa biológica contra o estímulo estressante; e
- 3)- as conseqüências da resposta de estresse.

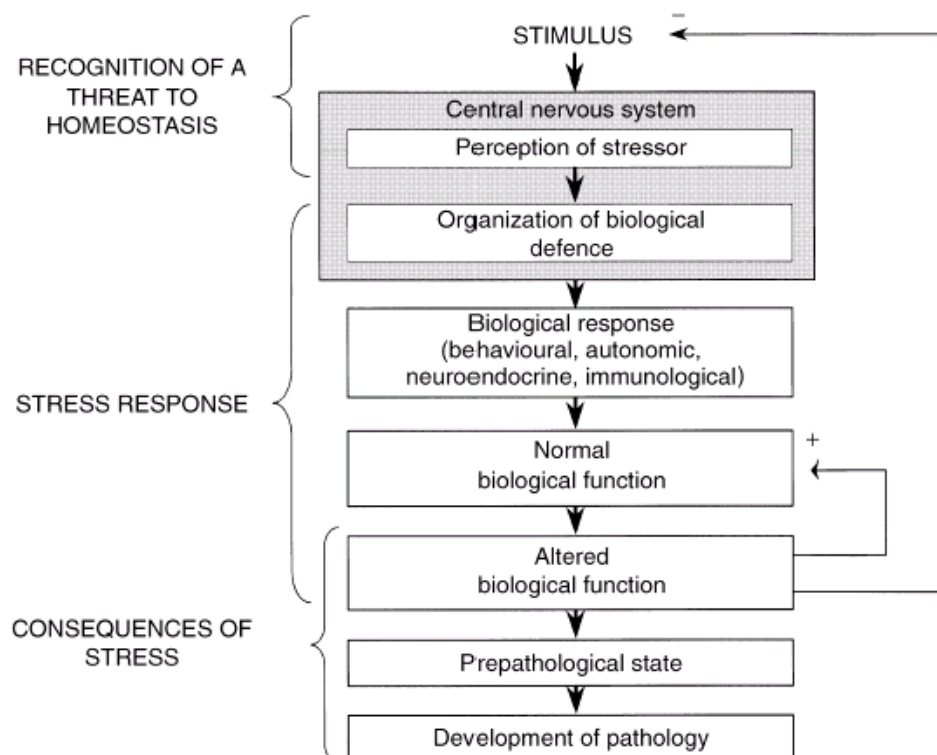


Figura 1: Modelo da resposta biológica do animal ao estresse (Moberg, 2000).

A resposta ao estresse começa com a percepção de uma ameaça potencial (estímulo estressante) a homeostase pelo sistema nervoso central. Uma vez que o sistema nervoso central percebe uma ameaça, o organismo desenvolve uma resposta biológica ou defesa que consiste em uma combinação de quatro respostas gerais de defesas biológicas (Figura 2):

- resposta do comportamento;
- resposta do sistema nervoso autonômico;
- resposta do sistema neuroendócrino;
- resposta imunológica.

O conjunto das respostas de defesa do organismo causa mudanças biológicas significantes no animal para aliviar a ameaça percebida.

O último estágio de resposta ao estímulo é que determinará se o animal está sofrendo de estresse ou meramente experimentando um episódio breve em sua vida sem nenhum impacto significativo ao seu bem-estar.

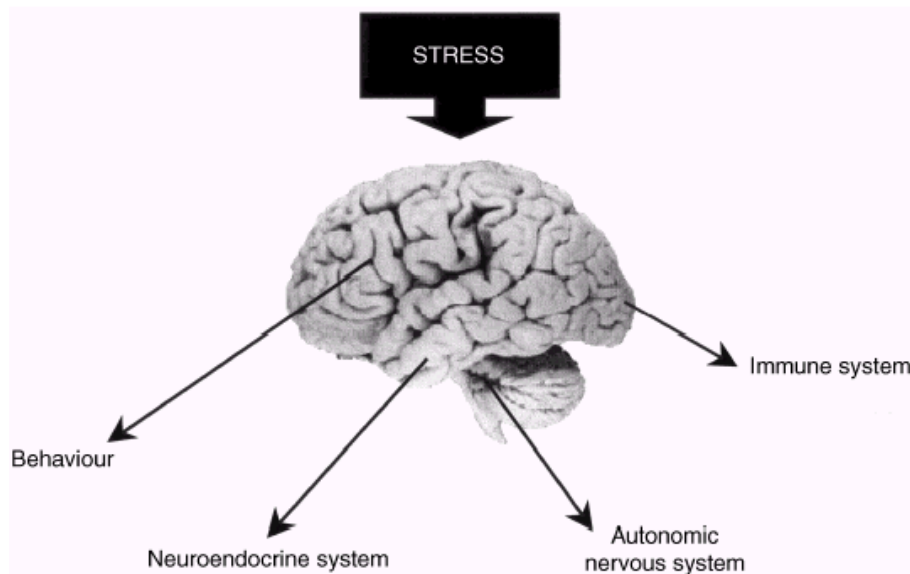


Figura 2: Respostas biológicas do animal ao estresse (Moberg, 2000)

3) A resposta do comportamento

A primeira e indubitavelmente resposta biológica mais econômica é a do comportamento. O animal pode ser bem sucedido em evitar a ameaça potencial, pela sua própria remoção mediante o estímulo estressante. Assim um predador pode ser evitado por escapar, ou um animal pode procurar sombra se sua temperatura corporal torna-se elevada (Figura 3).

Obviamente, as respostas do comportamento não são suficientemente apropriadas a todos os casos de ameaça, e os animais também podem encontrar situações que limitem este tipo de resposta, como, por exemplo, animais mantidos em confinamento.

4) A resposta do sistema nervoso autonômico

Trata-se da segunda resposta de defesa do animal mediante uma situação de estresse. O estudo deste sistema teve como precursor em 1929 Cannon através da proposta de luta ou fuga de um animal mediante uma situação de estresse.



Figura 3. Resposta de comportamento: animal procura sombra.

O sistema nervoso autonômico é ativado, sobretudo por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo. Também, porções do córtex cerebral, especialmente do córtex límbico, podem transmitir impulsos para os centros inferiores e, desta maneira, influenciar o controle autonômico. Os sinais eferentes autonômicos são transmitidos para o corpo por meio de duas principais subdivisões: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático.

Durante uma situação de estresse, a estimulação dos nervos simpáticos das medulas supra-renais faz com que grandes quantidades de adrenalina (epinefrina) e noradrenalina sejam liberadas na circulação sanguínea, através da qual são transportados para todos os tecidos do corpo (Figura 5). Estes hormônios têm quase os mesmos efeitos sobre os diferentes órgãos que os causados pela estimulação simpática direta, à exceção de que os seus efeitos são mais prolongados, 1 a 2 minutos após a estimulação ter cessado (Guyton, 1997). Portanto, os órgãos são, na verdade, estimulados de duas maneiras simultâneas: diretamente pelos nervos simpáticos, e indiretamente, pelos hormônios. Os dois modos de estimulação sustentam um ao outro, e cada um deles pode na maioria dos casos, substituir o outro, constituindo-se em um fator de segurança.

Em muitos casos, o sistema nervoso simpático afeta diversos números de sistemas biológicos (descarga em massa), incluindo o sistema cardiovascular, o sistema gastrintestinal,

as glândulas exócrinas e a medula adrenal. Como resultados promovem mudanças na taxa cardíaca, pressão sanguínea, atividade gastrointestinal, excreção de urina, regulação da secreção pancreática, sudorese, concentração da glicose sanguínea, além de importantes reflexos sexuais. Entretanto, como estas respostas autonômicas afetam muitos sistemas biológicos específicos, seus efeitos biológicos são relativamente de curta duração, e conseqüentemente não apresentam um impacto significativo no bem-estar do animal.

5) A resposta do sistema neuroendócrino

O sistema nervoso coordena o corpo exercendo o controle sobre quase todas as suas funções. O fato dos hormônios do sistema endócrino atuarem sobre o sistema nervoso sugere que ele é um sistema de controle com feedback, não só a partir das vias nervosas condutoras de impulsos, mas também a partir dos hormônios (Dukes, 1996). As inter-relações dos sistemas neural e hormonal são apresentadas na Figura 4.

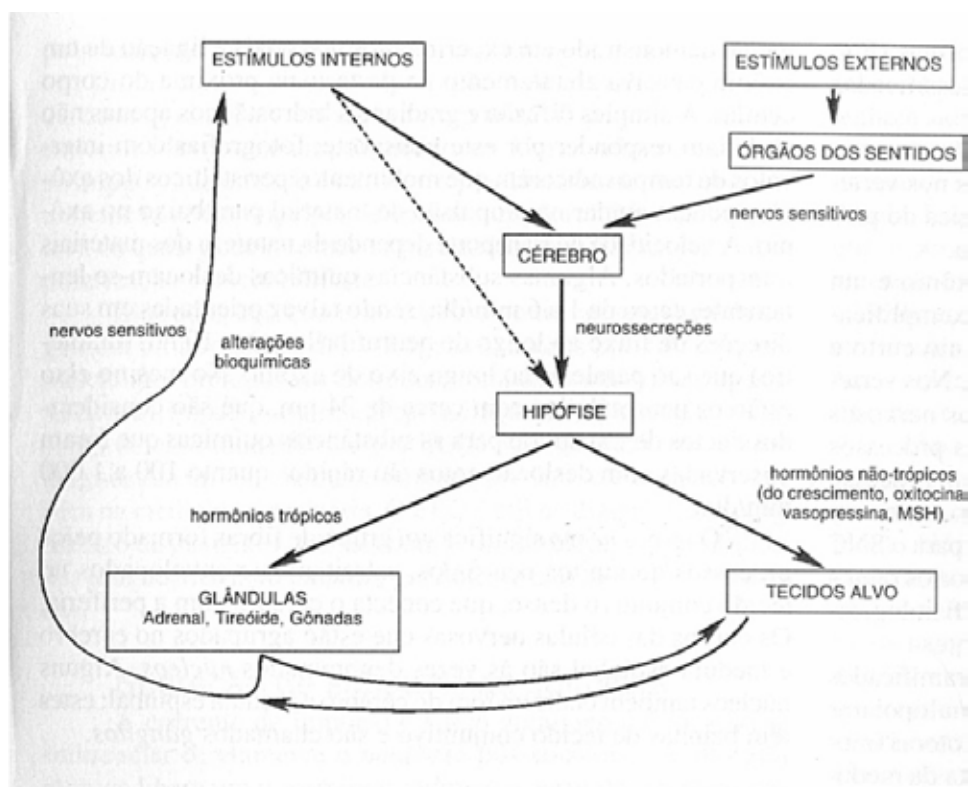


Figura 4: Inter-relações dos sistemas neural e hormonal.

O cérebro, particularmente o hipotálamo e estruturas do sistema límbico associadas integram os estímulos internos e externos e regula a hipófise, que por sua vez, controla a

função de outras principais glândulas endócrinas através dos hormônios trópicos e que tem ações diretas sobre as funções corporais. O feedback das informações das glândulas e tecidos alvos é recebido na forma de mensagens bioquímicas e neuronais; essas mensagens fornecem os estímulos internos que influenciam o cérebro e o hipotálamo em seus controles reguladores.

Em contraste aos efeitos do sistema nervoso autonômico, os hormônios secretados no sistema neuroendócrino (hipotálamo–pituitária) têm um efeito longo-duradouro, no corpo. A secreção destes hormônios é alterada diretamente ou indiretamente durante estresse (Matteri *et al.*, 2000).

A resposta neuroendócrina ao stress mais conhecida e consistente, é a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), iniciando com a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, e posteriormente liberação do hormônio adeno-corticotrópico (ACTH) pela glândula pituitária, para resultar na secreção de hormônios glicocorticóides da glândula adrenal (Figura. 5).

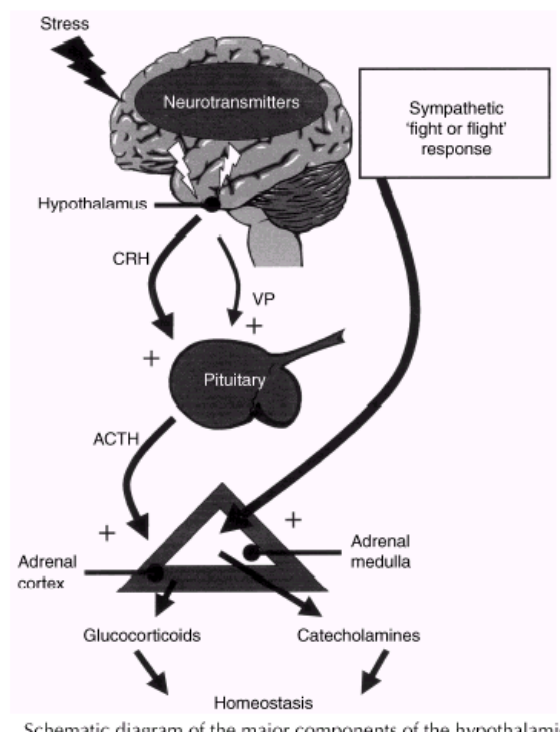


Figura 5: Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA).

O CRH é um peptídeo com 41 aminoácidos. Os corpos celulares dos neurônios que secretam o CRH estão localizados principalmente no núcleo paraventricular do hipotálamo, onde recebem muitas conexões nervosas do sistema límbico e da porção inferior do tronco cerebral. A secreção do CRH é estimulada por serotonina e acetilcolina e inibida por noradrenalina e pelo ácido γ -aminobutírico (GABA).

O ACTH é uma proteína com 39 aminoácidos, sendo que os 23 aminoácidos iniciais da sua cadeia são essenciais a sua atividade biológica e têm a mesma seqüência em todos os mamíferos, enquanto que os outros 16 variam conforme a espécie. Segundo Matteri, (1994) ACTH é produzido por uma grande molécula conhecida como pro-opiomelanocortina (POMC), que é também um precursor da α , β , γ -lipotropinas(LPH) α , β , γ endorfinas e melanotropina (MSH).

O organismo mediante uma situação de estresse, percebe o estímulo e transmite-o através do tronco cerebral para o hipotálamo, provocando a liberação do CRH. O CRH é secretado para dentro do plexo capilar primário do sistema porta hipofisário na iminência média do hipotálamo, e depois, levado para a glândula pituitária anterior, que em conjunto com a ocitocina e arginina vasopressina, promovem a liberação e aumento da síntese de ACTH e β -endorfina.

O aumento da síntese e liberação de ACTH, conseqüentemente leva a um aumento da atividade adreno-cortical, principalmente na zona fascicular. O ACTH possui ação rápida, promovendo o aumento de corticosteróides no sangue, poucos minutos após a sua liberação. Além do efeito sobre os glicocorticóides, o ACTH também estimula a lipólise no tecido adiposo e exerce algum efeito sobre a produção de aldosterona.

O mecanismo de ação pelo qual o ACTH ativa as células adrenocorticais, levando a biossíntese dos esteróides adrenais é explicado por González e Silva (2003).

Os esteróides adrenais contêm em sua estrutura básica um núcleo da molécula virtual ciclopentano perhidrofenantreno, conformado por 3 anéis de 6 carbonos (anéis A, B e C) e um anel de 5 carbonos (anel D). A molécula precursora dos esteróides é o colesterol, o qual deve estar em quantidades adequadas nas células. O colesterol provém principalmente do plasma, transportado por lipoproteínas de baixa densidade (LDL), embora ocorra biossíntese de colesterol no córtex adrenal a partir do acetil-CoA. A maioria do colesterol é esterificado e armazenado em gotas lipídicas citoplasmáticas.

A síntese de glicocorticóides é estimulada pelo ACTH da hipófise, hormônio que atua sobre as células do córtex adrenal mediante cAMP (Monofosfato cíclico de adenosina). A elevação dos níveis de cAMP ativa a enzima colesterol esterase, a qual hidrolisa ésteres de colesterol para disponibilizar colesterol livre, que deve entrar na mitocôndria para o processo de síntese de esteróides.

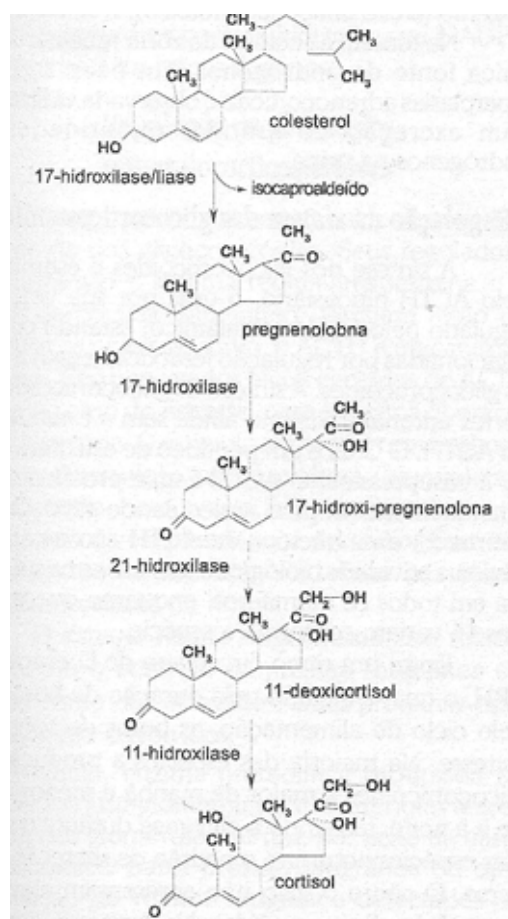


Figura 6: Biossíntese do cortisol

A primeira reação da via é a síntese de pregnenolona (Figura 6). Todos os hormônios esteróides derivam deste composto de 21 carbonos com ligações duplas em C-5 e C-6, que se constitui no principal regulador da síntese desses hormônios. A formação de pregnenolona é catalisada por uma enzima mitocondrial, própria das zonas reticular e fascicular do córtex adrenal, a citocromo P450₁₇, também chamada de 17-hidroxilase/liase, que causa a ruptura oxidativa do fragmento de 6 carbonos no C-17 do colesterol, liberando isocaproaldeído e pregnenolona.

A partir da pregnenolona pode ser formada a progesterona mediante a enzima 3 β -esteróide desidrogenase/ $\Delta^{4,5}$ -isomerase. A progesterona é o primeiro hormônio a ser produzido na rota de síntese dos hormônios esteróides.

A partir da pregnenolona ou da progesterona, várias vias são possíveis para sintetizar os demais esteróides com as seguintes enzimas:

- (a) 17-hidroxilase/liase,
- (b) 3 β -esteróide desidrogenase/ $\Delta^{4,5}$ -isomerase,
- (c) 11 β -hidroxilase, e
- (d) 21-hidroxilase.

As hidroxilases deste sistema requerem O₂ molecular e NADPH. A progesterona é hidroxilada na posição 21 pela ação da 21-hidroxilase para formar 11-deoxicorticosterona ou DOC, composto que tem ação mineralocorticóide. Mais uma hidroxilação no DOC sobre o C11 pela ação da 11 β -hidroxilase, produz corticosterona, que tem maior ação glicocorticóide.

A síntese de cortisol, o glicocorticóide mais potente, requer 3 hidroxilações seqüenciais no C-17, no C-21 e no C-11. Se a posição 21 for hidroxilada antes, via progesterona, a posição 17 não é mais hidroxilada e são sintetizados mineralocorticóides. Portanto, a rota mais freqüente para a síntese do cortisol é mediante a 17 α -hidroxilação da pregnenolona. A ação da 17 α -hidroxilase, necessária para obter cortisol a partir de pregnenolona ou de progesterona, é própria dos mamíferos. Por esta razão, a maioria desses animais produzem mais cortisol do que corticosterona. O cortisol predomina no cão, no gato, no cavalo, no porco e no humano, enquanto que a corticosterona predomina no coelho, no rato e no camundongo. Na vaca, os dois glicocorticóides têm quantidades similares.

O cortisol apresenta um efeito de feedback negativo direto sobre o hipotálamo, onde diminui a formação de CRH, e também sobre a glândula pituitária anterior para diminuir a formação de ACTH, (Figura 7). Estes efeitos auxiliam no controle e regulação da concentração plasmática do cortisol, ou seja, quando a concentração se eleva, os feedbacks automaticamente reduzem o ACTH a um nível normal de controle.

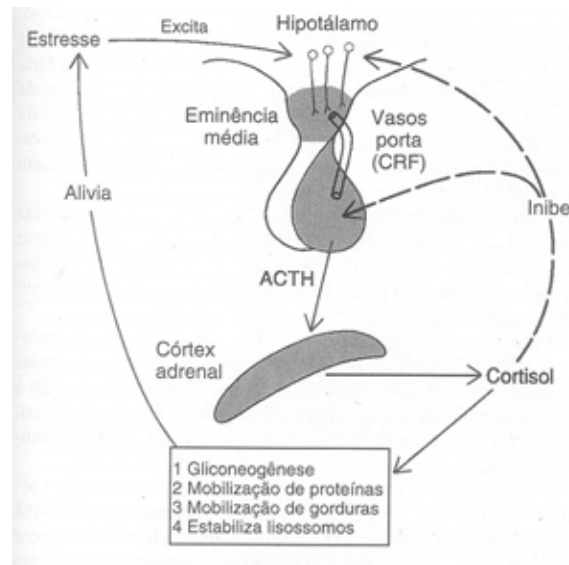


Figura 7: Mecanismo de regulação da secreção de cortisol

A resposta do eixo HPA ao estresse promove a síntese e liberação de glicocorticóides pelo córtex da adrenal, que em conjunto com as catecolaminas da medula adrenal produzem glicogenólise, lipólise e catabolismo de proteínas. Assim, estas alterações metabólicas proporcionam ao organismo condições de restabelecer o seu equilíbrio (homeostasia), por intermédio da produção e mobilização dos substratos energéticos durante o estresse.

6) Efeitos metabólicos dos glicocorticóides

6.1 Metabolismo sobre os carboidratos.

Estimulação da gliconeogênese: O efeito metabólico melhor conhecido do cortisol e de outros glicocorticóides sobre o metabolismo é sua capacidade de estimular a gliconeogênese (formação de carboidrato a partir de proteínas e algumas outras substâncias) pelo fígado, freqüentemente aumentando a taxa de gliconeogênese em consequência de dois efeitos principais: o aumento das enzimas necessárias à conversão de aminoácidos a glicose nas células hepáticas; e a mobilização de aminoácidos a partir dos tecidos extra-hepáticos, sobretudo do músculo. Em consequência, mais aminoácidos tornam-se disponíveis no plasma para entrar no processo de gliconeogênese do fígado e assim promover a formação de glicose.

Armazenamento de glicogênio nas células do fígado em função do aumento da gliconeogênese.

Inibição no uso da glicose periférica: O cortisol causa também uma diminuição moderada da taxa de utilização da glicose pelas células em todo o corpo. Apesar da causa ser

desconhecida, acredita-se que, em algum lugar entre o ponto de entrada da glicose nas células e sua degradação final, o cortisol retarda diretamente a taxa da utilização da glicose. Um mecanismo proposto é baseado na observação de que os glicocorticóides deprimem a oxidação do dinucleotídeo nicotinamida-adenina (NADH) para formar NAD^+ . Como o NADH tem que ser oxidado para permitir a glicólise, este efeito poderia explicar a utilização diminuída da glicose pelas células.

Elevação da glicose na concentração sanguínea: Em função da taxa aumentada de gliconeogênese e da redução moderada da taxa de utilização da glicose pelas células fazem com que a concentração sanguínea da glicose suba. O aumento da concentração é ocasionalmente bastante grande (50% ou mais acima do normal).

6.2 Metabolismo sobre as proteínas.

Redução da proteína celular: Um dos efeitos principais do cortisol sobre os sistemas metabólicos do corpo é a redução das reservas de proteína em todas as células corporais, exceto nas do fígado. Em consequência da síntese protéica diminuída e do catabolismo aumentado da proteína já nas células. Ambos efeitos podem resultar do transporte diminuído de aminoácidos para os tecidos extra-hepáticos; que provavelmente, não é a causa principal porque o cortisol também deprime a síntese protéica em muitos tecidos extra-hepáticos, especialmente no músculo e no tecido linfóide.

Na presença de grandes excessos de cortisol, os músculos podem se tornar tão fracos que o animal não consegue se levantar da posição agachada. E as funções imunitárias do tecido linfóide podem ser diminuídas a uma pequena fração do normal.

Aumento dos aminoácidos sanguíneos, diminuição do transporte de aminoácidos para o interior das células extra-hepáticas e transporte acentuado para o interior das células hepáticas: Estudos em tecidos isolados demonstraram que o cortisol deprime o transporte de aminoácidos para o interior das células musculares.

O transporte diminuído de aminoácidos para o interior das células extra-hepáticas diminui suas concentrações intracelulares de aminoácidos e, conseqüentemente, diminui a síntese de proteínas. No entanto, o catabolismo das proteínas nas células continua a liberar aminoácidos a partir das proteínas já existentes, e estes se difundem para fora das células para aumentar a concentração plasmática de aminoácidos. Portanto, o cortisol mobiliza aminoácidos a partir dos tecidos não-hepáticos e, ao fazer isto, diminui as reservas de proteínas dos tecidos.

A concentração plasmática aumentada de aminoácidos acrescida ao fato de o cortisol acentuar o transporte de aminoácidos para dentro das células hepáticas pode explicar também a utilização aumentada dos aminoácidos pelo fígado para causar efeitos como: 1) taxa aumentada de desaminação dos aminoácidos pelo fígado, 2) síntese protéica aumentada no fígado, 3) formação aumentada de proteínas plasmáticas pelo fígado e 4) conversão aumentada de aminoácidos a glicose – isto é, gliconeogênese acentuada.

Assim, é possível que muitos dos efeitos do cortisol sobre os sistemas metabólicos do corpo resultem, sobretudo desta capacidade do cortisol de mobilizar aminoácidos dos tecidos periféricos ao mesmo tempo em que aumenta as enzimas do fígado necessárias para os efeitos hepáticos.

6.3 Metabolismo sobre as gorduras.

Mobilização dos ácidos graxos: Da mesma maneira que o cortisol promove a mobilização dos aminoácidos a partir do músculo, promove a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, aumentando a concentração dos ácidos graxos livres no plasma, e também sua utilização para energia. O cortisol também tem um efeito direto para acentuar a oxidação dos ácidos graxos nas células.

A mobilização aumentada de gorduras pelo cortisol combinada com a oxidação acentuada dos ácidos graxos nas células desloca os sistemas metabólicos das células, em tempos de inanição ou de outros estresses, da utilização de glicose para energia, substituindo-a pela utilização de ácidos graxos. No entanto, o uso aumentado dos ácidos graxos para energia metabólica é um fator importante para a conservação a longo prazo da glicose e do glicogênio corporais.

7) A resposta imunológica.

O aumento da incidência de doenças em animais com estresse pode ser atribuído à supressão do seu sistema imunológico, que por si próprio é um dos maiores sistemas de defesa em resposta ao estímulo estressante (Dunn, 1988). Um dos exemplos mais citados é o aumento da incidência de doenças respiratórias observado em bovinos transportados, que é atribuído a uma supressão do sistema imune causado pelo estresse do transporte (Blecha 2000).

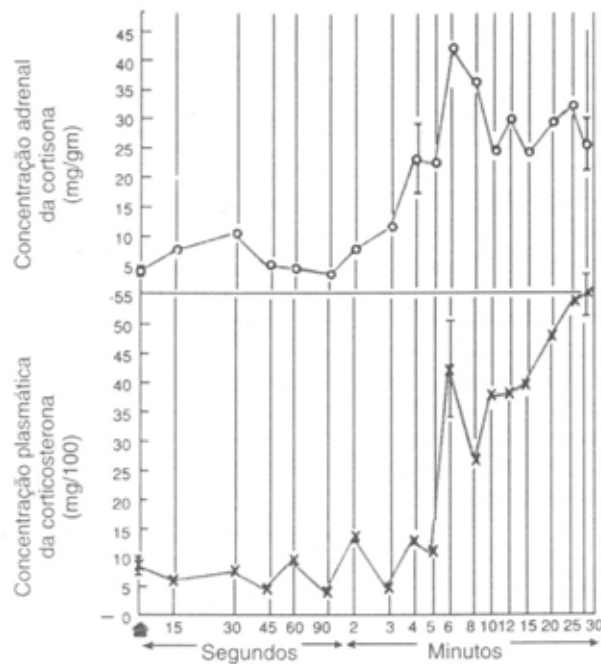


Figura 8: Reação de um rato ao estresse causado pela fratura da tíbia e da fíbula.

Estabelecer uma relação entre o efeito do estímulo estressante e o sistema imunológico não é fácil. Todavia, a explicação deste tipo de resposta está diretamente associada aos efeitos antiinflamatórios do cortisol, que tem aumentado a sua secreção, mediante situações de estresse. A Figura 8 ilustra como ocorre uma reação rápida do córtex adrenal de um rato submetido ao estresse causado pela fratura da tíbia e da fíbula. A formação de corticosteróide e a secreção aumentaram seis vezes no período de 4 a 20 minutos após a fratura dos dois ossos do membro posterior (Nos ratos, a corticosterona é secretada em lugar do cortisol).

Quando quantidades muito grandes de cortisol são secretadas no organismo, o hormônio exerce dois efeitos antiinflamatórios básicos, primeiro bloqueando os estágios iniciais do processo inflamatório, e depois causa a rápida resolução do processo, aumentando a velocidade de cicatrização. Segundo Guyton 1997, esses efeitos são explicados da seguinte maneira:

1- Um dos efeitos antiinflamatórios mais importantes do cortisol é a sua capacidade de causar a estabilização das membranas lisossômica, uma vez que dificulta a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Em conseqüência, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas pelas células lesadas para causar inflamação e que são armazenadas principalmente nos lisossomos, passa a ser liberadas em quantidades muito reduzidas.

2- O cortisol diminui a permeabilidade dos capilares, provavelmente como efeito secundário da liberação reduzida das enzimas proteolíticas, impedindo a perda de plasma para os tecidos.

3- Diminui a migração de leucócitos para dentro da área inflamada, bem como a fagocitose das células lesadas. Esses efeitos provavelmente se devem ao fato do cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico nas membranas das células lesadas que, de outro modo, aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.

4- O cortisol suprime o sistema imunológico, fazendo com que a reprodução dos linfócitos diminua acentuadamente, principalmente linfócitos T. Por sua vez, as quantidades reduzidas de células T e de anticorpos na área inflamada diminuem as reações de tecido que, de outro modo, promoveriam adicionalmente o processo inflamatório.

5- O cortisol baixa a febre, principalmente pelo fato de reduzir a liberação de interleuquina-1 dos leucócitos, que é um dos principais excitantes do sistema de controle da temperatura do hipotálamo. A diminuição da temperatura por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Desta maneira, a secreção ou administração de grandes doses de cortisol, causa a atrofia significativa do tecido linfóide pelo corpo todo, o que por sua vez, diminui a produção das células T e dos anticorpos a partir do tecido linfóide. Como resultado, o nível de imunidade para quase todos os invasores estranhos ao organismo é diminuído. Isto ocasionalmente pode levar a uma infecção fulminante e à morte por doenças que de outro modo não seriam letais. Por outro lado, esta capacidade do cortisol e de outros glicocorticóides de suprimir a imunidade coloca-os entre as mais úteis de todas as drogas no impedimento da rejeição imunológica de corações, rins e outros tecidos transplantados (Guyton 1997).

Estudos feitos por Blecha e Baker (1986) utilizando bezerros com nove meses de idade verificaram que, no grupo de animais (n=6) em que foram feitas administrações de ACTH (1 IU kg⁻¹) duas vezes ao dia, durante o período de dois dias, apresentaram um aumento da concentração de cortisol e decréscimo na produção de interleuquina-2 em relação ao grupo de animais controle, nos quais administrava-se uma solução salina, como ilustra a Figura 9.

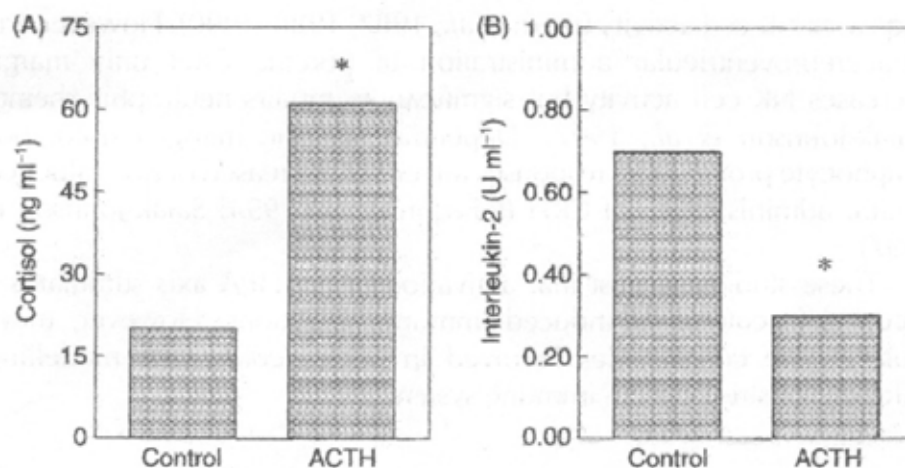


Figura 9: Respostas da concentração de cortisol e produção de interleuquina-2 à administração de ACTH em bezerros. (Blecha e Baker, 1986).

8) Efeitos negativos do estresse sobre o desempenho reprodutivo.

O efeito negativo do estresse sobre o desempenho reprodutivo é bem conhecido, mas os exatos mecanismos que controlam esse efeito não estão bem esclarecidos (Razdan et al., 2001).

Vários estudos evidenciam que as alterações hormonais, devido ao estresse, causam inúmeros problemas reprodutivos como: taxa de fertilidade baixa, atraso na puberdade, mortalidade embrionária, anestro, ciclo estral irregular (Razdan et al., 2001; Rocha et al., 1998; Tsuma et al., 1998)

Segundo Rivier e Rivest (1991), os hormônios liberados em resposta ao estresse alteram as funções reprodutivas através dos três níveis do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), conforme ilustra a Figura 10:

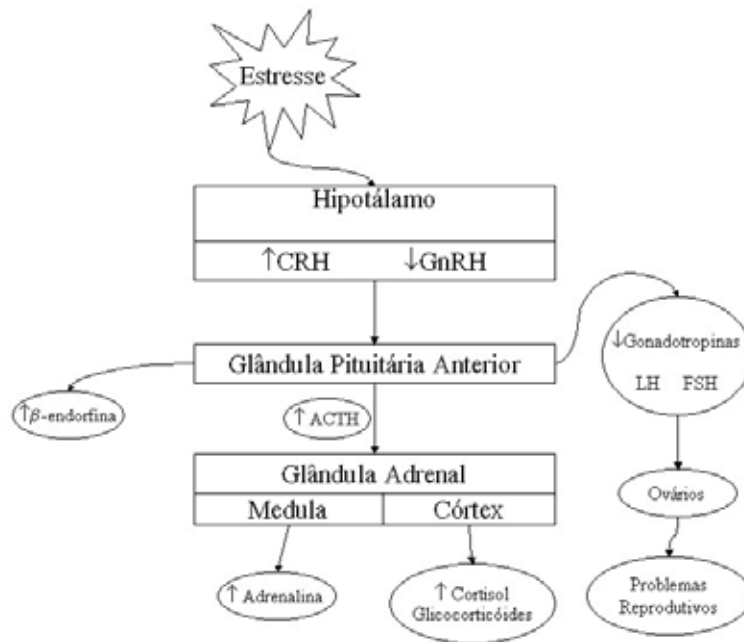


Figura 10: Efeito do estresse sobre a função reprodutiva.

No hipotálamo inibe a secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH);

Na glândula pituitária, o GnRH interfere na liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH); e

Nas gônadas provoca alteração no efeito estimulatório das gonadotrofinas na secreção de esteróides sexuais.

O CRH tem sido considerado um mediador dos efeitos anti-reprodutivos provocados pelo estresse através de sua ação no hipotálamo, inibindo a secreção do GnRH.

O GnRH é um peptídeo chave que controla a secreção de gonadotrofinas, principalmente do LH e portanto a função gonadal. Esse hormônio hipotalâmico é liberado de modo pulsátil e, na fêmea, a sua frequência e amplitude variam durante os estágios reprodutivos nas diferentes espécies. Sinais centrais e periféricos modulam a atividade dos neurônios GnRH. Alguns desses sinais são estimulatórios para a sua liberação, com a noradrenalina, e alguns são inibitórios, como a β -endorfina. Portanto, o eixo HPA e o reprodutivo são controlados por aferentes noradrenérgicos.

9) Considerações finais

Atualmente, um dos grandes desafios pertinentes a biologia do estresse é desenvolver clinicamente um método de mensuração do estresse. Baseado na importância dos quatro tipos

de resposta dos sistemas de defesa mediante um quadro de estresse, a solução para este problema poderia ser monitorar esses sistemas de defesa. Entretanto, os desafios técnicos de mensurar estes sistemas sem estressar o animal, tem impedido uma aproximação satisfatória.

A causa deste insucesso está relacionada a dois fatores. Primeiro, embora todos os quatro sistemas de defesa biológicos estejam disponíveis ao animal como resposta a um estímulo de estresse, nem todos os quatro são necessariamente utilizados pelo animal para defender sua homeostase. E, segundo, não há resposta específica de estresse aplicada para todo estímulo estressante. Portanto, para um diagnóstico de estresse preciso, seria necessária medida específica para cada tipo de estímulo estressante.

Outro problema a ser considerado, diz respeito à variabilidade dos animais, ou seja, frente a uma situação de estresse cada animal utilizará uma combinação de respostas ao estresse diferente. Isto ocorre em função da influência de uma variedade de fatores ou modificadores como: genética, idade, condição fisiológica, relações sociais, experiência antecipada e interações ser humano – animal (Figura 11). Estes fatores permitem ao animal modificar e reordenar a natureza da resposta em relação a uma ameaça de estresse (Moberg, 2000).

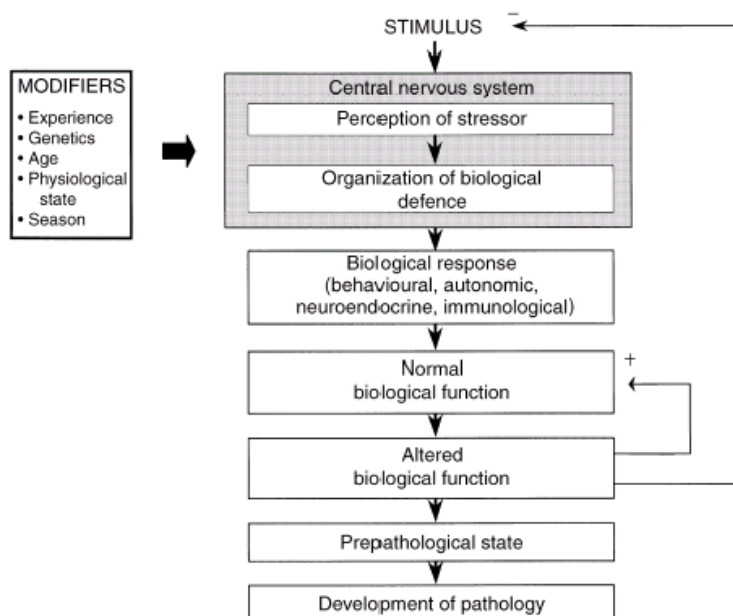


Figura 11: Modificadores do tipo de resposta do estresse.

Sob condições de laboratório, é possível identificar estes modificadores e avaliar sua influência na resposta de estresse. Entretanto, no ambiente externo ao laboratório, isto se torna

praticamente impossível, em função das diferenças interanimal frente às respostas biológicas para stress.

Segundo Moberg (1996), o tipo de defesa biológica que um animal utiliza não é importante para seu bem-estar, mas o resultado da mudança da função biológica que determina se há uma ameaça ao bem-estar do animal.

Todas as defesas biológicas utilizadas na luta contra uma ameaça de estresse alteram a função biológica. Isto significa que as mudanças biológicas de indução do estresse afetarão diretamente o bem-estar do animal.

As mudanças na função biológica durante estresse resultam em uma troca de recursos biológicos, podendo citar como exemplo, a energia originalmente utilizada no crescimento ou reprodução pode ser necessária ao animal na lutar contra o estresse. Esta mudança na função biológica durante a ameaça de estresse é definida como 'custo biológico de estresse' (Moberg, 1996).

Durante um período prolongado de estresse ou quando o estresse é muito severo, o custo biológico é significativo. É mediante esta situação que o animal entra nos próximos estágios de estresse: pré-patológico e patológico (Figura 11). O estado pré-patológico ocorre quando a resposta de estresse altera a função biológica suficientemente para colocar o animal em risco de desenvolver uma patologia. Um exemplo é a doença infecciosa. Uma mudança na função biológica durante uma resposta de estresse pode suprimir competência imune, tornando o animal suscetível ao patógeno, que pode estar presente no ambiente. Se o animal não resistir a este patógeno, torna-se doente, e entra no estado patológico. Quanto maior é o estresse de um animal, mais acentuado é o estado pré-patológico, e maior a oportunidade para uma patologia desenvolver-se.

É evidente que a resposta ao estresse é uma interação entre diversos fatores e eventos biológicos, que naturalmente apresentam grande variação entre animais. Conseqüentemente isto impede uma aproximação de confiança para avaliar o bem-estar animal.

Portanto, devemos focar a mudança na função biológica do animal como diagnóstico de estresse e medida de bem-estar porque é este o custo biológico do estresse, que é a chave para compreender quando o estresse se torna uma ameaça imediata, colocando o bem-estar do animal em risco.

O conhecimento dos mecanismos de combate ao estresse e suas respostas biológicas são importantes para a manutenção da saúde e bem-estar animal, e conseqüentemente, fundamental no sucesso da produtividade animal.

Referências bibliográficas

- BLECHA, F. e BAKER, P.E. (1986) Effect of cortisol in vitro and in vivo on production of bovine interleukin-2. *American Journal of Veterinary Research* 47, 841-845.
- BLECHA, F. (2000) Immune System response to stress. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*. CABI Publishing, 111-122.
- DUKES, H.H. *Fisiologia dos animais domésticos*. 11ª ed. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1996
- DUNN, A. (1988) Nervous system-immune system interaction: an overview. *Journal of Receptor Research* 8,589-607.
- ELSASSER, T.H.; KLASSING, K.C.; FILIPOV, N. and THOMPSON, F. (2000) The metabolic consequences of stress: targets for stress and priorities of nutrient use. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*. CABI Publishing, 77-110.
- GONZÁLEZ, F.H.D. e SILVA, S.C. da, *Introdução à bioquímica clínica veterinária*. Editora UFRGS, Porto Alegre, 2003.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9ª ed. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1997.
- MATTERI, R.L.; CARROLL, J.A.; and DYER C.J. (2000) Neuroendocrine responses to stress. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*. CABI Publishing, 43-76.
- MATTERI, R.L. (1994) Anterior pituitary hormones. In: *Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 13. John Wiley & Sons, New York, pp. 370-380.
- MOBERG, G.P. (2000) Biological response to stress: implications for animal welfare. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*. CABI Publishing, 1-22.
- MOBERG, G.P. (1996) Suffering from stress: an approach for evaluating the welfare of an animal. In: Sandoe, P. and Hurnik, T. (eds) *Proceedings of Welfare of Domestic Animals Concepts, Theories and Methods of Measurement*. *Acta Agriculturae Scandinavica*, Sect. A, Animal Science (Suppl. 27), 46-49.
- RAZDAN, P.; MWANZA, A.M.; KINDAHL, H.; HULTÉN, F. and EINARSSON, S. (2001) Impact of postovulatory food deprivation on the ova transport, hormonal profiles and metabolic changes in sows. *Acta Veterinaria Scandinavica* 42, 15-25.
- RIVIER, C. e Rivest, S. (1991) Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biology of Reproduction* 45, 523-532.
- ROCHA, A.; RANDEL, R.D.; BROUSSARD, J. R.; LIM, J. M.; BLAIR, R.M.; ROUSSEL, J. D.; GODKE, R. A. and HANSEL, W. (1998) High environmental temperature and humidity decrease oocyte quality in *Bos taurus* but not in *Bos indicus* cows. *Theriogenology* 49, 657-665.

TSUMA, V.T.; EINARSSON, S.; MADEJ, A.; FORSBERG, M. and LUNDEHEIN, N. (1998) Plasma levels of progesterone and cortisol after ACTH administration in lactating primiparous sows. *Acta Veterinaria Scandinavica* 39, 71-76.