



C A P Í T U L O 4

Neurobiologia do Estresse Crônico e Contágio do Estresse

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.172112613014>

Lisiê Valéria Paz

Helena Rodrigues Horta

Andressa Mayer

Mariáh Cecília Graeff Buchele

Isabelle Canal Rodrigues

Léder Leal Xavier

ESTRESSE CRÔNICO

O estresse crônico representa uma condição fisiopatológica complexa, decorrente da exposição prolongada e persistente a estressores que excedem a capacidade adaptativa do organismo, produzindo alterações progressivas em múltiplos sistemas regulatórios e comprometendo o equilíbrio neurobiológico e sistêmico. Modelos experimentais e clínicos demonstram que a exposição persistente a condições adversas é capaz de induzir mudanças comportamentais, endócrinas e neurais consistentes, refletindo a natureza cumulativa do impacto do estresse sobre o organismo (1,2) the chronic mild stress (CMS).

Diferentemente da resposta aguda ao estresse, caracterizada por ativação transitória de mecanismos adaptativos essenciais para a sobrevivência, o estresse crônico implica a manutenção prolongada dessas respostas, gerando um estado de sobrecarga fisiológica associado a desgaste progressivo e maior vulnerabilidade a doenças físicas e transtornos mentais. Esse processo está relacionado a alterações duradouras na regulação neuroendócrina, imunológica e neural, configurando um

importante fator de risco para o desenvolvimento de diversas psicopatologias, com destaque para os transtornos de humor (3).

O principal sistema responsável pela coordenação da resposta neuroendócrina ao estresse é o eixo HPA, que integra sinais neurais, endócrinos e ambientais para promover regulação diante de desafios internos e externos através de ajustes fisiológicos (4). No entanto, sob condições de estresse crônico, esse mecanismo regulatório pode ser comprometido. A ativação contínua e excessiva do eixo HPA leva à sua disfunção, promovendo alterações na sensibilidade dos receptores de glicocorticoides e comprometendo a eficiência dos circuitos de feedback, que resulta em secreção basal aumentada, maior reatividade ao estresse e dificuldade em encerrar a resposta hormonal após a cessação do estímulo. Essa desregulação do eixo HPA é reconhecida como um dos principais mecanismos biológicos associados ao estresse crônico (5) which act on multiple organ systems to redirect energy resources to meet real or anticipated demand. The HPA stress response is driven primarily by neural mechanisms, invoking corticotrophin releasing hormone (CRH).

A exposição prolongada a níveis elevados de glicocorticoides tem efeitos neurotóxicos em áreas cerebrais vulneráveis, como regiões límbicas e o córtex pré-frontal, regiões cruciais para a regulação emocional, aprendizado e humor (6). Além disso, favorece a sinalização inflamatória central e periférica, promovendo alterações no microambiente neural que interferem na regulação neurotrófica e na estabilidade dos circuitos emocionais. Essa interação entre disfunção neuroendócrina e processos inflamatórios tem sido apontada como um elemento-chave para a transição de respostas adaptativas ao estresse para estados patológicos duradouros, especialmente na depressão e em outros transtornos relacionados ao estresse (7).

O estresse crônico provoca um profundo desequilíbrio nos circuitos neurais que governam a cognição, a tomada de decisão, a ansiedade e o humor (8)a". A sobrecarga alostática induzida pelo estresse leva a uma remodelação estrutural e funcional de redes neurais críticas, como uma hiperatividade da amígdala, o centro de processamento do medo e da ansiedade, em conjunto com uma hipoatividade do córtex pré-frontal, responsável pelo controle executivo e pela regulação emocional. Essa dissociação funcional contribui para um estado de hipervigilância, ansiedade e dificuldade em suprimir respostas emocionais negativas. Adicionalmente, o estresse crônico está associado a uma disfunção na neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica (2) . A desregulação do sistema dopaminérgico, em particular, está implicada na anedonia, a incapacidade de sentir prazer, um sintoma central da depressão. A exposição contínua ao estresse também afeta a plasticidade sináptica, prejudicando processos como a potenciação de longa duração (LTP), fundamental para a aprendizagem e a memória. Como consequência, observa-se um declínio

significativo no desempenho cognitivo, afetando a memória de trabalho, a flexibilidade cognitiva e a atenção (9).

A compreensão dos efeitos do estresse crônico tem sido vastamente favorecida pelo uso de modelos animais, os quais permitem controle rigoroso da intensidade, duração e natureza dos estressores, possibilitando a investigação de relações causais entre exposição prolongada ao estresse e alterações comportamentais e biológicas. Esses modelos apresentam importante validade translacional, já que muitos dos sistemas envolvidos na resposta ao estresse são conservados entre espécies, permitindo a reprodução experimental de fenótipos compatíveis com manifestações observadas em humanos, como prejuízo cognitivo, alterações emocionais e mudanças fisiológicas associadas ao estresse prolongado (10). Diversos paradigmas experimentais foram desenvolvidos para reproduzir, em animais, os efeitos cumulativos da exposição prolongada a estressores. Embora difiram quanto à natureza do estímulo aplicado, esses paradigmas compartilham a capacidade de produzir alterações duradouras em sistemas fisiológicos e comportamentais, constituindo ferramentas essenciais para a investigação dos mecanismos do estresse crônico e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas experimentais.

Assim, o estresse crônico pode ser compreendido como um fenômeno multifatorial que envolve a interação entre fatores ambientais, respostas biológicas e adaptações comportamentais, configurando um importante determinante de vulnerabilidade para diversas condições patológicas (11). Essa perspectiva justifica a necessidade de investigar os mecanismos específicos pelos quais o organismo responde ao estresse prolongado, incluindo processos adaptativos sistêmicos, sistemas neuroendócrinos e alterações neurais, os quais serão tratados em detalhes nas sessões a seguir.

ALOSTASE E CARGA ALOSTÁTICA

O estresse é frequentemente associado ao desenvolvimento de patologias, embora os mecanismos exatos pelos quais esses distúrbios se manifestam não tenham sido totalmente elucidados. Parte dessa dificuldade decorre do caráter subjetivo do conceito de estresse, que varia conforme a capacidade individual de enfrentamento. Além disso, pequenos desafios diários, mesmo não sendo classificados como estressores, podem gerar impactos fisiológicos cumulativos difíceis de mensurar ao longo do tempo (12).

Dois importantes sistemas envolvidos no enfrentamento ao estresse são o sistema nervoso autônomo (SNA) e o eixo HPA. Ambos promovem a adaptação por meio da alostase, processo pelo qual o organismo ajusta seus parâmetros internos para atender a demandas externas. Embora alguns parâmetros fisiológicos, como a

oxigenação sanguínea e o pH, sejam mantidos dentro de limites estreitos, sistemas como o cardiovascular, o metabólico, o imunológico e o sistema nervoso central apresentam ampla variação de atividade ao longo do dia e diante de diferentes estímulos. Esses sistemas são fundamentais para o enfrentamento e funcionam de maneira mais eficiente quando podem ser rapidamente ativados e, posteriormente, desativados após o término do desafio (13)

Contudo, essa adaptação tem um custo fisiológico. Quando os sistemas de resposta ao estresse falham, seja por hiperativação, pela incapacidade de retornar ao estado de repouso ou por uma resposta insuficiente, instala-se a carga (ou sobrecarga) alostática, caracterizada como custo da exposição crônica a respostas neurais e neuroendócrinas flutuantes ou exacerbadas, resultantes de desafios ambientais repetidos ou prolongados que o indivíduo percebe como particularmente estressantes. Esse desgaste pode favorecer alterações fisiopatológicas duradouras e o desenvolvimento de doenças. O risco à saúde surge tanto quando esses sistemas permanecem ativados por muito tempo ou quando não são adequadamente ativados, comprometendo a proteção que normalmente oferecem (14).

A antecipação constitui outro componente central da alostase, pois pode desencadear respostas fisiológicas antes mesmo da ocorrência do evento estressor. Esse processo envolve tanto mecanismos reflexos quanto estados psicológicos, como ansiedade e preocupação. Quando prolongada, a antecipação mantém a liberação de hormônios do estresse e contribui para o aumento da carga alostática (15).

Além disso, comportamentos relacionados ao estilo de vida também influenciam a alostase, podendo aumentar ou reduzir a carga alostática. Hábitos como dieta inadequada e tabagismo elevam o risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, enquanto a prática de exercícios físicos tem efeito protetor, diminuindo o impacto do estresse sobre o organismo (13) neuroendocrine and neuroendocrine-immune mechanisms. This has been called "allostasis" or "stability through change" by Sterling and Eyer (Fisher S., Reason J. (eds.

Existem quatro tipos de respostas fisiológicas que podem contribuir para a carga alostática: (a) O impacto de repetidos e múltiplos estressores; (b) falta de adaptação ou habituação ao estressor; (c) resposta prolongada devido ao desligamento tardio; e (d) resposta inadequada que leva à hiperatividade compensatória de outros mediadores (16) it orchestrates how individuals will cope with stressful experiences, and it changes both functionally and structurally as a result of stressful experiences. Within the brain, a distributed, dynamic, and plastic neural circuitry coordinates, monitors, and calibrates behavioral and physiological stress response systems to meet the demands imposed by particular stressors. These allodynamic processes can be adaptive in the short term (allostasis (figura 4).

Em resposta às demandas ambientais, diferentes sistemas fisiológicos interagem com variados níveis de participação. O sistema neuroendócrino reage a desafios internos e externos modulando produção e liberação de hormônios e neurotransmissores; a arquitetura cerebral e as funções neuroquímicas podem ser moduladas por mecanismos genômicos; o sistema imunológico promove ajustes, como alterações em leucócitos, citocinas e processos inflamatórios, que a longo prazo podem resultar em imunossupressão; e, além disso, podem surgir alterações nos sistemas cardiovascular e gastrointestinal, no equilíbrio endócrino-metabólico e no sono (17).

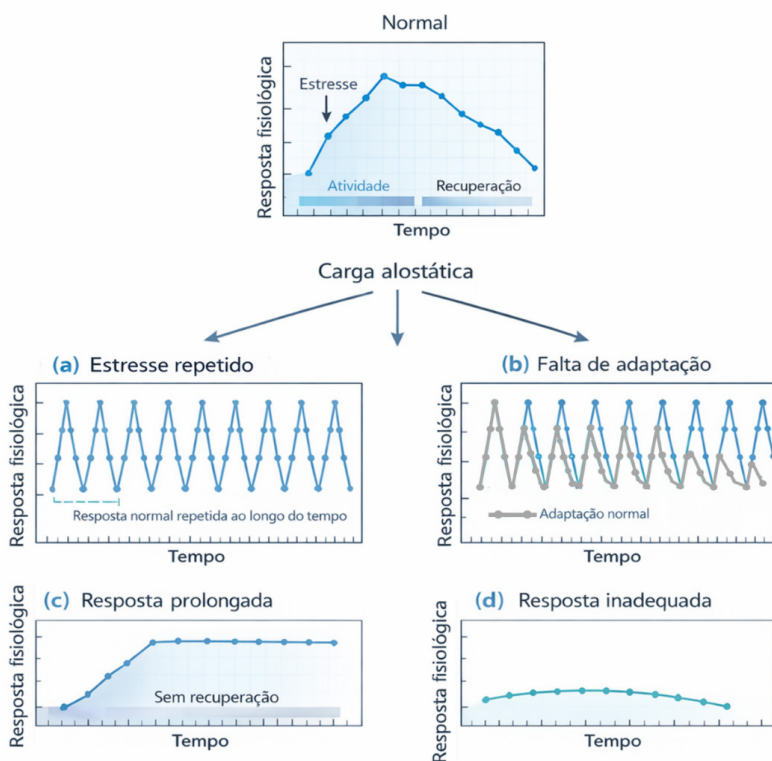


Figura 4 - Tipos de carga alostática. (a) Estressores repetidos: A exposição frequente a múltiplos desafios causa picos constantes de respostas fisiológicas; (b) Falta de adaptação: Ocorre quando o organismo não se habitua a um estressor repetido, mantendo níveis elevados de mediadores (como o cortisol) mesmo quando o estímulo já deveria ser familiar; (c) Resposta prolongada: Caracteriza-se pela demora do sistema em desativar após o estressor. A resposta fisiológica permanece ativa por mais tempo do que o necessário; (d) Resposta inadequada: Quando um sistema apresenta falha na resposta, outros sistemas podem ser sobrecarregados em compensação. Desregulação dos glicocorticoides endógenos, por exemplo, podem levar a inflamação ou resposta autoimune exacerbada (Adaptado de McEwen and Gianaros., (2011).

No cérebro, os corticosteroides desempenham papel central tanto na plasticidade adaptativa quanto nos danos decorrentes da sobrecarga alostática. Existem moduladores que atuam sinergicamente para favorecer adaptação em vez de dano, como o BDNF, que atua como facilitador da plasticidade neural, interagindo bidirecionalmente com esses hormônios. Alterações na sinalização do BDNF estão associadas a prejuízos cognitivos, redução do volume hipocampal e maior risco neuropsiquiátrico. Contudo, há evidências de que a redução dessa sinalização também pode atenuar certos efeitos do estresse. Por exemplo, camundongos com deficiência de BDNF apresentam retração dendrítica basal no hipocampo e não exibem redução adicional após estresse crônico, ao contrário dos animais controle. Isso pode indicar que o BDNF é um fator limitante para a plasticidade neural (18).

Uma revisão sistemática recente apontou que níveis mais elevados de carga alostática estão associados a piores desfechos de saúde tanto na população geral quanto em populações clínicas. Já em estudos com a população geral, a carga alostática é maior em indivíduos com baixo nível socioeconômico, residentes em áreas socialmente vulneráveis, com baixa escolaridade, bem como em contextos de etnia e discriminação racial. Além disso, a maioria dos estudos apontam uma relação entre altos níveis de carga alostática e estresse relacionado ao trabalho, com consequente risco de desenvolvimento da síndrome de burnout (19). Estudos longitudinais também demonstram que níveis elevados de carga alostática predizem maior risco de morbidade cardiovascular, comprometimento funcional e mortalidade precoce, mesmo após controle para fatores de risco tradicionais (20). Além disso, a carga alostática também têm sido associada a alterações estruturais e funcionais em regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional e cognitiva, como o hipocampo, amígdala e o córtex pré-frontal, evidenciando o papel central do cérebro tanto como mediador quanto como alvo dos processos de desgaste fisiológico (16).

Em conjunto, essas evidências reforçam que a carga alostática integra as dimensões biológica, psicológica e social, servindo como um marcador do impacto acumulado das adversidades ao longo da vida. Entretanto, embora represente um risco significativo à saúde, a resposta do organismo a esse desgaste não é meramente passiva, mas mediada pela plasticidade cerebral, que permite adaptação contínua às experiências vividas. Essa plasticidade é mediada por hormônios, aminoácidos excitatórios e fatores neurotróficos, que promovem resiliência, mas podem tornar-se deletérios quando desregulados.

Nesse sentido, a vulnerabilidade ou a resiliência ao estresse dependem diretamente do balanço desses mediadores, sendo sua desregulação um mecanismo importante da sobrecarga alostática no cérebro (18). Como órgão central da alostase, o cérebro avalia a natureza das ameaças e determina as respostas comportamentais e fisiológicas adequadas. Evidências indicam que intervenções voltadas ao suporte

social e ao fortalecimento da resiliência podem atenuar os impactos da carga alostática. Esse processo promove uma remodelação em circuitos neurais críticos, como a amígdala e o córtex pré-frontal, auxiliando na recuperação do equilíbrio homeostático e na prevenção de danos crônicos (21).

EIXO HPA E RESPOSTA NEUROENDÓCRINA AO ESTRESSE

A resposta ao estresse envolve mecanismos neurais, endócrinos e autonômicos que promovem adaptações rápidas visando à sobrevivência. Esse processo adaptativo requer a interação entre o sistema nervoso central (SNC) e o eixo HPA, o principal mecanismo neuroendócrino de regulação do estresse (22).

O eixo HPA, brevemente citado anteriormente, é um dos principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na regulação da resposta ao estresse, atuando na restauração da homeostase fisiológica (23). Sua ativação tem início no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e culmina na liberação de glicocorticoides pelas glândulas adrenais. No entanto, os efeitos desses hormônios dependem do tipo de receptor ao qual se ligam, os receptores mineralocorticoides (MR) ou os receptores glicocorticoides (GR), que participam da manutenção da homeostase por diferentes vias fisiológicas (24).

Os MR e GR estão expressos em proporções distintas nos tecidos, além de também não desempenharem as mesmas funções (25). Os receptores MR possuem alta afinidade por aldosterona e corticosterona e estão mais concentrados em áreas límbicas, como o hipocampo, amígdala medial e núcleos motores do tronco encefálico, apresentando menor expressão em regiões corticais. Por sua vez, os receptores GR tem afinidade cerca de dez vezes menor do que os MR pela corticosterona e são mais amplamente distribuídos no encéfalo, mas principalmente no hipocampo e PVN do hipotálamo (26). Devido à diferença de afinidade, a ocupação desses receptores varia conforme os níveis hormonais ao longo do dia. Em condições basais, como pela manhã e em repouso, os níveis circulantes são suficientes para ativar a maioria dos MRs, mas apenas pequena fração dos GRs. Após exposição ao estresse ou no pico circadiano, ocorre ativação mais expressiva dos GRs. A proporção entre ativação de MR e GR é particularmente relevante em neurônios que expressam ambos os receptores, como os neurônios piramidais da região CA1 e os neurônios granulares do giro denteado do hipocampo. Após serem ativados, os receptores de corticosteroides participam da regulação da transcrição gênica, ao interagir com fatores de transcrição (27,28). Dessa forma, variações no grau de ativação de MR e GR promovem alterações específicas no padrão de expressão gênica de cada célula, alterando o padrão de síntese proteica e resultando em modificações lentas, porém duradouras, nas características funcionais da célula (26).

A regulação do eixo HPA ocorre por meio de um mecanismo de feedback negativo, no qual concentrações elevadas de glicocorticoides inibem a liberação de CRH pelo hipotálamo e de ACTH pela hipófise, limitando a continuidade da resposta hormonal (4). Em situações de estresse agudo, esse mecanismo funciona de maneira eficiente, promovendo a recuperação do equilíbrio fisiológico. No entanto, a exposição prolongada ao estresse pode comprometer essa regulação, levando à desregulação do eixo HPA por sobrecarga dos receptores.

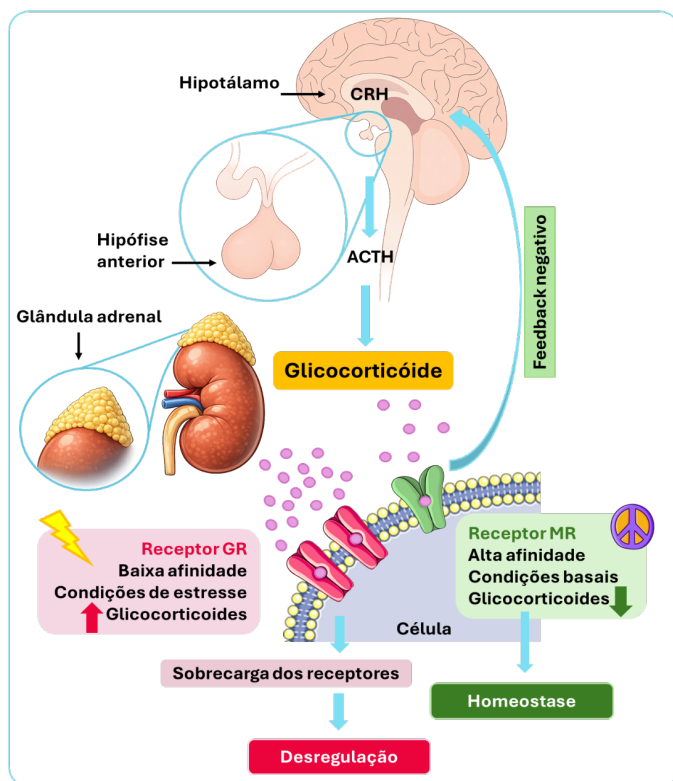


Figura 5 - Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e da ação diferencial dos receptores de glicocorticoides. O hipotálamo libera CRH, que estimula a hipófise anterior a secretar ACTH, o qual induz as glândulas adrenais a produzirem glicocorticoides (cortisol/corticosterona). Esses hormônios difundem-se até as células-alvo e ligam-se aos receptores mineralocorticoides (MR, alta afinidade, predominantemente ocupados em condições basais) e aos receptores glicocorticoides (GR, baixa afinidade, principalmente ativados durante o estresse). A ativação desses receptores regula processos que mantêm a homeostase, enquanto que a concentração elevada de glicocorticoides pode levar à sobrecarga dos receptores GR e à desregulação do eixo HPA. Produzida pela autora.

Modelos experimentais de estresse crônico em roedores apresentam aumento da responsividade do ACTH em situações de estresse agudo, resultando em respostas exacerbadas de corticosterona (29) glucocorticoids act to inhibit stress-induced corticotrophin-releasing factor (CRF. Níveis persistentemente elevados de corticosterona têm sido associados a desfechos nocivos, que variam entre maior vulnerabilidade a comportamentos do tipo depressivo, déficits cognitivos, prejuízo na aprendizagem e memória, além de redução da neurogênese hipocampal, afetando neurônios, astrócitos e outras células da glia e comprometimento do sistema autoimune (30–32).

A microglia, considerada o principal componente imune residente do sistema nervoso central (SNC), desempenha papel fundamental tanto na homeostase neural quanto na defesa contra ameaças ao organismo. Essas células, frequentemente descritas como os “macrófagos do SNC”, monitoram o microambiente cerebral, identificam patógenos e sinais de dano tecidual e participam de processos de reparo e remodelamento neural (33). Particularmente relevante é o fato de que células da microglia expressam receptores MR e GR, podendo ser moduladas por glicocorticoides liberados durante a ativação do eixo HPA (34).

Funcionalmente, a microglia pode assumir diferentes perfis fenotípicos. Em um estado de estresse crônico, a microglia transita para um fenótipo pró-inflamatório (M1), liberando um arsenal de citocinas, como a interleucina-1 β (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e o TNF- α (35,36). Essas citocinas pró-inflamatórias exercem múltiplos efeitos deletérios sobre a função neuronal, podendo, por exemplo, alterar o metabolismo de neurotransmissores, como a serotonina, ao desviar o triptofano para a via da quinurenina, diminuindo a disponibilidade de serotonina e gerando metabólitos neurotóxicos (37). Em contraste, o fenótipo M2 está relacionado a processos anti-inflamatórios, de resolução da resposta imune e de neuroproteção, contribuindo para a restauração da homeostase (38). Em condições de estresse crônico, observa-se uma ativação exacerbada e persistente do fenótipo M1 da microglia, configurando um estado pró-inflamatório que também tem sido descrito em transtornos psiquiátricos, como o transtorno depressivo maior (MDD) (39) growing evidence highlights chronic stress as a significant contributor to immune dysregulation through its impact on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA. Em estudos em modelo animal, a hiperativação do fenótipo M1 também foi identificado em diferentes áreas do cérebro de ratos sobre estresse agudo e crônico (40,41).

Outro importante aspecto dos efeitos da disfunção do eixo HPA, com emergente atenção da literatura é sua correlação com a microbiota. A microbiota intestinal estabelece uma comunicação bidirecional com o cérebro, chamada eixo intestino-cérebro, que influencia o neurodesenvolvimento e o comportamento. A comunicação entre o intestino e o cérebro é mediada pelo Sistema Nervoso Entérico (SNE), uma

rede neuronal complexa presente no trato gastrointestinal, com organização e neurotransmissores semelhantes aos do sistema nervoso central (como serotonina e catecolaminas). Essa interação bidirecional ocorre por vias neurais, através do o nervo vago, ou por meio de vias endócrinas, imunológicas e metabólicas utilizando mediadores como citocinas, neurotransmissores e hormônios. A exemplo disso, metabólitos microbianos como os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), gerados exclusivamente pela fermentação de fibras dietéticas pela microbiota, atuam como mediadores bioquímicos que modulam diretamente a sensibilidade do eixo HPA, a liberação de hormônios do estresse e impacta neuroinflamação e funcionamento microglial no sistema nervoso central (42).

Funcionalmente, estados emocionais e o estresse modulam a atividade gastrointestinal, enquanto sinais provenientes do sistema entérico influenciam processos emocionais, motivacionais e funções cognitivas superiores, como a tomada de decisão (43). Nesse contexto, tem sido investigado em que medida a exposição ao estresse pode comprometer a barreira gastrointestinal, alterando sua permeabilidade e potencialmente induzindo respostas inadequadas.

A composição da microbiota é dinâmica ao longo da vida, modificando-se durante o desenvolvimento e o envelhecimento, além de apresentar elevada sensibilidade a agressores, como patógenos e eventos traumáticos (44). Evidências de estudos com ratos germ-free (livres de microbiota), demonstram que a microbiota exerce influência significativa sobre a regulação da ansiedade, do humor, da dor e da cognição (45,46). Ratos germ-free apresentam níveis mais elevados de corticosterona, CRH e ACTH quando comparados a ratos livres de patógenos específicos, indicando que diferentes composições microbianas podem resultar em respostas fisiológicas distintas (47–49) metabolism, and digestion, and has a significant effect on the nervous system. Recent studies have revealed that abnormal gut microbiota induces abnormal behaviors, which may be associated with the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA. De modo semelhante, modelos animais expostos a estressores no período pré-natal ou na infância exibem composição de microbiota alterada em relação aos controles, evidenciando o impacto do estresse sobre a colonização microbiana (50). Em contexto pré-clínico, o uso de probióticos na regulação do estresse tem sido amplamente investigado; por exemplo, a administração de *Bifidobacterium infantis* demonstrou potencial para normalizar respostas imunes em modelos de estresse, como o de separação materna, sustentando a hipótese de sua aplicação terapêutica na modulação de funções neurais (51).

Em conjunto, esses achados reforçam a noção de que a microbiota intestinal atua como um modulador crítico do eixo HPA, participando da sua regulação basal e modulando a resposta ao estresse por meio de múltiplos mecanismos moleculares e imunológicos. Desse modo, a manutenção de eubiose microbiana é um componente

crítico para a homeostase neuroendócrina e emocional. Estratégias que envolvem administração de probióticos e restauração de metabolitos microbianos podem atenuar respostas ao estresse e disfunções comportamentais.

NEUROANATOMIA E NEUROFISIOLOGIA DO ESTRESSE

Neuroanatomicamente, o estresse envolve principalmente estruturas do sistema límbico, que é um conjunto funcional de núcleos e circuitos cerebrais envolvidos na regulação das emoções, memória, motivação e comportamentos de enfrentamento diante de desafios ambientais. Estruturas clássicas principais desse sistema, que serão discutidas abaixo, incluem o hipocampo, a amígdala e o hipotálamo, além de componentes associados como o córtex pré-frontal (52).

O hipocampo é uma estrutura do lobo temporal medial envolvida na consolidação da memória e na modulação da resposta ao estresse. Ele possui uma alta densidade de receptores de glicocorticóides, o que o torna particularmente vulnerável aos efeitos de hormônios do estresse como o cortisol. Essa sensibilidade ajuda a explicar porque o estresse crônico pode levar à redução de neurogênese, alterações na morfologia dendrítica e até redução de volume hipocampal, aspectos observados sobre a neurobiologia do estresse (53).

De modo semelhante, a amígdala desempenha um papel central na detecção rápida de estímulos emocionalmente relevantes, especialmente ameaças e mediadores de medo e ansiedade. Sua ativação desencadeia respostas fisiológicas e comportamentais imediatas, incluindo a preparação do organismo para lutar ou fugir e a ativação do sistema simpato-adrenomedular (SAM). Estudos em modelos animais e em humanos mostram que sua atividade aumenta em situações de estresse e em transtornos do humor (54,55). Em condições basais, a amígdala mantém-se sob forte controle inibitório, prevenindo respostas emocionais inadequadas; porém, a exposição excessiva ao estresse pode levar à desinibição e hiperativação amigdalar, elevando a sensibilidade a estímulos ambientais e contribuindo para a base neural de transtornos neuropsiquiátricos relacionados ao estresse (56).

Composta por diversas sub-regiões com características estruturais e funcionais distintas, a amígdala desempenha papel fundamental na regulação dos eixos HPA e SAM, essenciais à resposta ao estresse (57). Diferentemente do córtex pré-frontal e do hipocampo, que exercem efeitos inibitórios sobre o eixo HPA, a amígdala atua predominantemente como um modulador excitatório desse sistema.

O equilíbrio entre sinapses excitatórias e inibitórias é essencial para a atividade neural normal. Um desequilíbrio excitação/inibição (E/I) nos circuitos da amígdala aumenta a excitabilidade neuronal e está associado a ansiedade, depressão e outros transtornos neuropsiquiátricos (58,59) in a rodent anxiety model induced by chronic restraint stress (CRS. O estresse crônico contribui para esse desequilíbrio ao fortalecer a transmissão excitatória, possibilitada por uma maior liberação de neurotransmissores excitatórios e aumento de espinhos dendríticos em neurônios

do núcleo basolateral (BLA) (60) an effect known as stress inoculation. Amygdala is one of the kernel brain regions mediating stress-coping in the brain. However, little is known about whether early life stress may affect amygdala to have its inoculative effect. Here, we observed that moderate maternal separation (MS. Acrescido a isso, o estresse enfraquece a inibição GABAérgica, diminuindo o efeito inibitório mediado pela transmissão sináptica nos neurônios da BLA e enfraquecendo a inibição mediada por transmissão não sináptica, o que reduz de forma importante a corrente inibitória tônica registrada nesses neurônios (56).

Em condições fisiológicas, mPFC exerce um controle inibitório descendente (top-down) sobre a amígdala, limitando sua saída e, assim, prevenindo a expressão emocional inadequada. Ele atua na interpretação contextual do estímulo estressor, na tomada de decisões e na regulação de impulsos, sendo vital para a adaptação flexível diante de desafios ambientais (52).

Entretanto, sob exposição prolongada ao estresse, a função inibitória descendente do mPFC sobre centros subcorticais que gerenciam respostas ao estresse (como a amígdala e o PVN do hipotálamo) torna-se comprometido, resultando em ativação amigdalar anormal e déficits emocionais e comportamentais (61). Essa relação tem sido amplamente relatada tanto em pacientes psiquiátricos quanto em modelos animais, sendo reconhecido como uma das principais características neurobiológicas dos transtornos neuropsiquiátricos associados ao estresse (62,63).

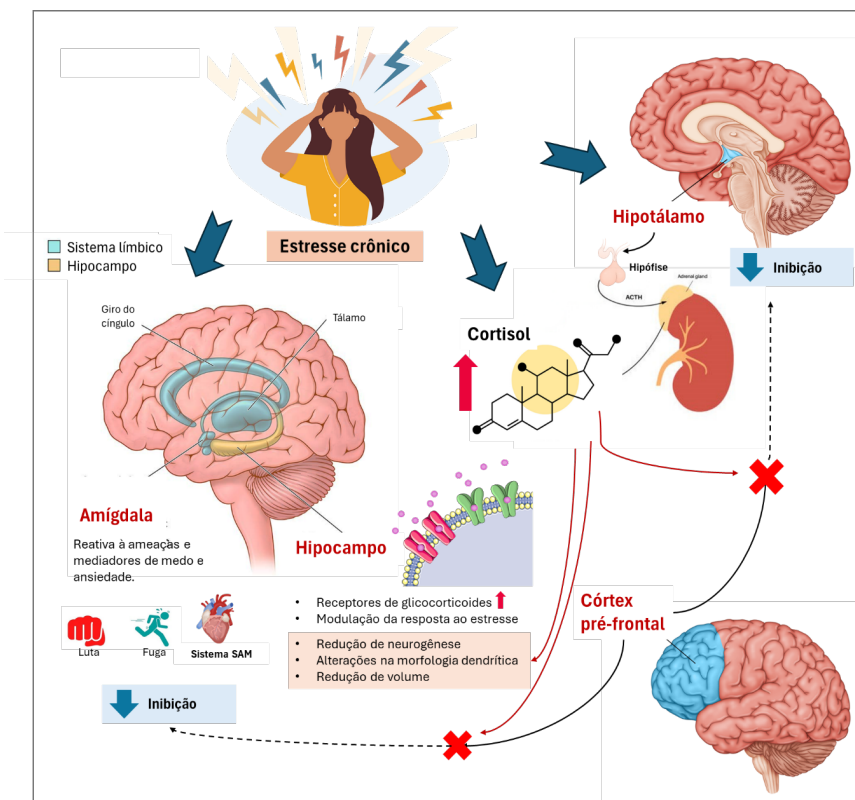


Figura 6 - Representação esquemática dos principais circuitos neuroanatômicos envolvidos na resposta ao estresse crônico. O estresse prolongado afeta predominantemente estruturas do sistema límbico, incluindo o hipocampo, a amígdala e o hipotálamo, além do PFC. A ativação persistente do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) resulta em elevação sustentada dos níveis de cortisol, hormônio ao qual o hipocampo é particularmente sensível devido à alta densidade de receptores de glicocorticoides. Em condições fisiológicas, o mPFC exerce controle inibitório descendente (top-down) sobre a amígdala e o hipotálamo; entretanto, sob estresse crônico, essa modulação torna-se prejudicada, resultando em maior reatividade de ambas as regiões. Produzida pela autora.

Em ratos, o mPFC pode ser dividido em duas sub-regiões: o córtex infralímbico (IL) e o córtex pré-límbico (PrL). O IL localiza-se na porção mais ventral do mPFC, enquanto o PrL situa-se mais dorsalmente. Embora a determinação de homologias entre espécies seja complexa, alguns autores propõem que o IL do rato seja homólogo à área 25 de Brodmann (BA 25) em humanos, e que o PrL corresponda à área 32 de Brodmann (BA 32) (64) (figura 7). Essas subregiões apresentam funções distintas na regulação da resposta ao estresse e diferem também em suas conexões com outras áreas cerebrais importantes para a resposta emocional e neuroendócrina.

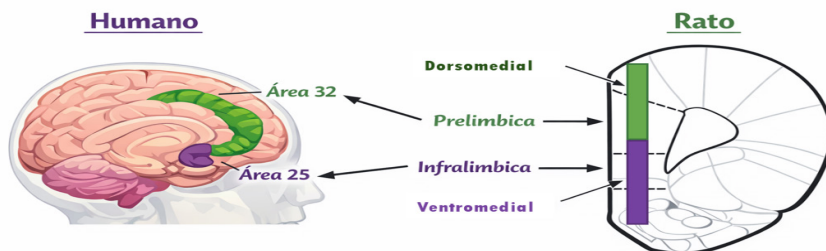


Figura 7 - Representação anatômica indicando a localização das sub-regiões prelimbica (PrL) e infralimbica (IfL) do PFC medial do rato e suas regiões equivalentes no cérebro humano. A região PrL do roedor é aproximadamente análoga à área 32 de Brodmann, enquanto a IL é aproximadamente análoga à área 25 de Brodmann. Devido à ausência de limites bem definidos entre as regiões PrL e IL, alguns autores dividem o PFC medial do roedor em regiões dorsomedial e ventromedial, conforme ilustração. Adaptado de Gass and Chandler., (2013) (65).

O IL tem papel importante integrando sinais de glicocorticoides para ajustar a secreção desses hormônios e a adaptação comportamental frente à adversidade. A perda de sensibilidade dos receptores de glicocorticoides no IL leva a respostas exageradas ao estresse, maior liberação de hormônios do estresse e comportamentos semelhantes aos da depressão. Já a função do PrL parece estar ligada ao ajuste do tom basal do eixo HPA e à regulação de circuitos que conectam o mPFC com estruturas como a amígdala basolateral e outros núcleos envolvidos em processamento emocional e comportamental (66).

Ainda, o hipotálamo, situado na base do diencefalo, tem papel fundamental como centro integrador entre sinais neurais e respostas endócrinas. Ou seja, é um centro que, em face de um estressor, desencadeia a liberação de CRH e ativa o eixo HPA, culminando na liberação de cortisol. Além disso, núcleos específicos, como o hipotálamo dorsomedial (DMH), são fundamentais na regulação de respostas autonômicas e comportamentais, incluindo ajustes cardiovasculares associados ao estresse emocional (67) que produzem respostas autonômicas, comportamentais e endócrinas. Sabe-se que situações de estresse recorrentes ou prolongadas podem resultar em vários estados patológicos, como por exemplo, a hipertensão arterial. O Hipotálamo tem papel fundamental na integração das respostas fisiológicas ao estresse emocional. Particularmente, estudos têm mostrado que um núcleo específico do hipotálamo, o hipotálamo dorsomedial (DMH).

No PVN, os neurônios produtores de CRH desempenham papel central na iniciação da resposta neuroendócrina ao estresse, ao integrarem informações provenientes de diversas regiões cerebrais (57). A atividade dessas células é regulada por aferências sinápticas que transmitem informações sobre estressores internos e externos, permitindo não apenas a integração dessas informações, mas também a modulação da responsividade futura do eixo HPA com base em experiências estressantes prévias (68).

Sob estresse crônico, ocorrem alterações estruturais e funcionais no PVN, incluindo redução da inibição GABAérgica, diminuição de subunidades de receptores GABAérgicos e de glicocorticoides, além de mudanças morfológicas neuronais. Essas adaptações sugerem que o PVN não apenas integra estímulos de estresse prolongado, mas também contribui para adaptações que podem assumir caráter adaptativo ou evoluir para respostas disfuncionais (26,69).

As conexões entre essas estruturas (amígdala, hipocampo, hipotálamo e CPF) formam circuitos neurais interdependentes que determinam não apenas a magnitude da resposta ao estresse, mas também sua duração e sua eventual cronificação. Assim, a amígdala pode amplificar a sinalização de ameaça para o hipotálamo e para o sistema nervoso simpático, enquanto o hipocampo envia projeções inibitórias que modulam a ativação sustentada do eixo HPA. Por sua vez, o CPF pode exercer um efeito regulatório descendente sobre ambos os núcleos límbicos, ajustando a resposta frente ao contexto e à experiência passada (70).

Essas respostas não são únicas frente a qualquer situação de estresse, variando de acordo com fatores como tipo de estressor, duração e características individuais. Além desses circuitos, determinados subcomponentes límbicos, como o sistema dopaminérgico mesolímbico, contribuem para a motivação e resposta de recompensa mesmo em contextos estressantes, influenciando comportamento adaptativo e risco para transtornos psicossomáticos (71).

Juntamente a essa integração neuroanatômica, há uma resposta fisiológica ao estresse que envolve uma coordenação dinâmica entre sistemas neurais e endócrinos (166). No centro dessa resposta, além do eixo HPA discutido anteriormente, destaca-se a atuação dos circuitos autonômicos, particularmente o ramo simpático, ativado por projeções do hipotálamo e de núcleos do tronco encefálico, como o *locus coeruleus* (região do tronco com envolvimento na excitação e responsiva a estímulos de alerta) (72) including those that activate the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA). A ativação do eixo simpático leva à liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas e de adrenalina pela medula adrenal, resultando em taquicardia, aumento da contratilidade cardíaca, elevação da pressão arterial, broncodilatação e redistribuição

do fluxo sanguíneo para músculos esqueléticos. Concomitantemente, há estímulo à glicogenólise e à lipólise, ampliando a disponibilidade de substratos energéticos (73).

De modo geral, em situações de estresse agudo, a ativação rápida do eixo HPA e do sistema nervoso simpático promove adaptações imediatas, enquanto que exposições prolongadas induzem mudanças em circuitos de feedback e plasticidade sináptica (74) which act on multiple organ systems to redirect energy resources to meet real or anticipated demand. The HPA stress response is driven primarily by neural mechanisms, invoking corticotrophin releasing hormone (CRH).

Essas variações na resposta fisiológica refletem não apenas mecanismos neuroendócrinos clássicos, mas também da forma como o cortisol é secretado ao longo do tempo. Em vez de ser liberado de maneira contínua, o cortisol apresenta um padrão pulsátil e ritmado, cuja frequência e amplitude podem se modificar diante do estresse. Além disso, a atividade do eixo HPA é modulada por influências neurais diretas (sinapse noradrenérgica diretamente nos neurônios produtores de CRH do PVN, modulando de forma imediata a ativação do eixo HPA) e indiretas (circuitos multissinápticos mediados por estruturas límbicas e corticais, que influenciam o PVN por meio de interneurônios excitatórios ou inibitórios) (57). Essa combinação entre dinâmica hormonal e modulação neural contribui para que indivíduos expostos a estímulos semelhantes apresentem perfis fisiológicos distintos de resposta ao estresse (75).

ESTRESSE DIRETO E ESTRESSE CONTAGIOSO

Os efeitos do estresse sobre o organismo estão amplamente descritos na literatura científica. Conforme citado em detalhes acima, frente ao estresse, nosso organismo orquestra uma ativação coordenada de sistemas neuroendócrinos e autonômicos que preparam o corpo para lidar com o estímulo estressor. No entanto, a ativação intensa ou prolongada desses sistemas pode tornar-se disfuncional, contribuindo para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (76).

Embora esses processos sejam descritos tradicionalmente a nível individual, estudos demonstram que, em espécies sociais, os efeitos do estresse podem estender-se além do organismo diretamente afetado, modulando respostas de coespecíficos via interação social (77). Estudos experimentais recentes demonstram que o estresse socialmente transmitido é capaz de desencadear alterações neurobiológicas comparáveis àquelas observadas após a exposição direta a eventos aversivos (78) the behavioral and hormonal responses to stress can be transmitted from one individual to another through a social transmission process, and, conversely, social support ameliorates stress responses, a phenomenon referred to as social buffering.

Metaplasticity represents activity-dependent synaptic changes that modulate the ability to elicit subsequent synaptic plasticity. Authentic stress can induce hippocampal metaplasticity, but whether transmitted stress has the same ability remains unknown. Here, using an acute restraint-tailshock stress paradigm, we report that both authentic and transmitted stress in adult male mice trigger metaplastic facilitation of long-term depression (LTD).

Dessa forma, surge o estudo do contágio do estresse, também denominado estresse empático, que se refere a uma resposta fisiológica completa, que surge unicamente ao observar um indivíduo vivenciando uma situação estressante. Evidências indicam que esse fenômeno ocorre tanto em contextos traumáticos quanto em paradigmas experimentais, configurando uma via adicional para os efeitos adversos do estresse sobre a saúde mental e física (79,80).

Em estudos, observa-se que as alterações neurobiológicas induzidas pelo estresse não diferem substancialmente conforme a exposição seja direta ou mediada socialmente, uma vez que o estresse transmitido produziu modificações cerebrais comparáveis àquelas observadas após a vivência direta de um estímulo aversivo. Ademais, os efeitos do estresse não se restringiram ao animal estressado e ao coespecífico de convivência, estendendo-se a indivíduos adicionais que não haviam tido contato direto com o evento estressor inicial e nem mesmo com o estressado.

Esse fenômeno também parece estar envolvido no desenvolvimento do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Estudos demonstram que o TEPT pode se desenvolver não apenas em indivíduos diretamente expostos ao trauma, mas também naqueles que o testemunham (77,81,82). De forma consistente, estudos experimentais em humanos têm demonstrado respostas fisiológicas ao estresse semelhantes entre indivíduos submetidos a um desafio estressante e observadores desse mesmo desafio (83,84). Outro achado sugere que essa transferência de estresse também ocorre na relação mãe-filho, onde bebês apresentaram aumento da frequência cardíaca e comportamentos de evitação social após o reencontro com mães previamente expostas a um estressor social, apesar de não terem sido diretamente expostos ao evento estressante (85)2013; Saxbe and Repetti, 2010.

Embora os mecanismos subjacentes a essa transmissão ainda não estejam completamente elucidados, evidências sugerem o envolvimento de sinais químicos, possivelmente feromônios, na mediação desse processo, assim como a hipótese de que mecanismos adicionais de comunicação social, como vocalizações ultrassônicas, possam contribuir para a modulação diferencial da resposta ao estresse, sendo o principal fator para a transmissão social do medo (76,80).

Assim como os humanos, os roedores são animais altamente sociais, cujos comportamentos e fisiologia podem ser influenciados pelo estado emocional de

outros roedores. Acredita-se que tais respostas sejam adaptativas para a sobrevivência do grupo, em que a observação de um indivíduo sob estresse pode indicar uma ameaça, de modo que outros roedores possam se beneficiar ao perceberem e responderem adequadamente (102–104). No entanto, a sintonia emocional e fisiológica prolongada ou repetida com um parceiro social estressado pode se tornar mal-adaptativa (84).

A propagação dos efeitos do estresse entre indivíduos que não vivenciaram diretamente o estímulo aversivo sugere que os fenômenos observados extrapolam respostas individuais isoladas, inserindo-se em processos mais amplos de influência socioemocional. A capacidade de um organismo afetar o estado emocional e fisiológico de outro por meio de pistas sociais, sensoriais e comunicativas aproxima esses achados do arcabouço teórico do contágio emocional, oferecendo uma base conceitual para compreender como sinais oriundos de um indivíduo em sofrimento podem ser internalizados por coespecíficos e convertidos em alterações comportamentais e neurobiológicas semelhantes às do estresse direto.

COABITAÇÃO E SUPORTE SOCIAL EM MODELOS ANIMAIS

As relações sociais exercem um impacto profundo tanto sobre a saúde mental quanto sobre a saúde física (86–88). Em particular, o suporte social tem sido associado a um papel central na recuperação frente a experiências estressantes, fenômeno comumente descrito como *social buffering* (77,81,82). Recentemente, pesquisas tem demonstrado que indivíduos com vínculos de apego fortes, normalmente membros da família, podem influenciar mutuamente seus estados fisiológicos ou, em outras palavras, corrigir-se (83,84,89). Entretanto, estudos que demonstrem processos correção nos níveis de cortisol em espécies não humanas e que carecem de vínculos sociais fortes são relativamente escassos.

A correção do cortisol, diferentemente do *social buffering* que é unidirecional, descreve um processo de interdependência bidirecional na atividade do eixo HPA entre parceiros sociais, caracterizado pela regulação ascendente ou descendente dos níveis fisiológicos do principal hormônio do estresse (85,90)2013; Saxbe and Repetti, 2010. De modo geral, a correção do cortisol tem sido considerada uma manifestação fisiológica de experiências emocionais e comportamentais compartilhadas. Além disso, a susceptibilidade do eixo HPA à modulação social está bem documentada em animais não humanos (77,82,87,91), indicando que a correção do cortisol pode constituir um mecanismo geral, não exclusivo das relações de apego humanas, estando também presente em espécies que não apresentam vínculos sociais semelhantes aos humanos (92).

Essa permeabilidade fisiológica aos sinais do parceiro sugere que a correção do eixo HPA opera como um mecanismo basal para a transmissão de estados afetivos, servindo de substrato biológico para fenômenos mais complexos. Sob essa ótica, a sincronia hormonal não atua exclusivamente como um amortecedor, mas também como um canal de vulnerabilidade, onde a percepção do estado aversivo de um coespecífico recruta os mesmos sistemas neurais e endócrinos ativados pela experiência direta do estresse (93,94). Portanto, a capacidade de 'sintonizar' a fisiologia com a de outro indivíduo é o pré-requisito evolutivo que permite tanto o suporte social quanto a susceptibilidade ao sofrimento alheio.

Embora a empatia seja evolutivamente essencial para a sobrevivência das espécies, esse processo pode ser tão prejudicial quanto a experiência direta de estímulos aversivos, uma vez que induz respostas autonômicas e comportamentais semelhantes (93,95–97). Dessa forma, testemunhar um coespecífico em sofrimento pode desencadear estados emocionais negativos (98–100). Modelos animais têm sido usados para compreender as bases neurobiológicas de comportamentos semelhantes à empatia, tais como contágio emocional, consolação e comportamentos de ajuda (101–105). Um exemplo disso é a observação de comportamentos do tipo ansiogênico e anedônicos em camundongos que coabitavam com um coespecífico submetido ao estresse crônico por contenção e a condições neuropáticas (106–108). Se entende, então, que por meio do contágio emocional, transtornos psiquiátricos induzidos por sofrimento, como ansiedade e depressão, podem ocorrer de forma indireta. Outro achado revela que a familiaridade também tem um papel nos comportamentos relacionados à empatia quando os indivíduos se deparam com um coespecífico em sofrimento. Nesses estudos foram observadas respostas emocionais aumentadas em irmãos, parceiros sexuais e companheiros de gaiola (mas não em indivíduos estranhos) ao testemunharem outro animal em uma situação de estresse ou dor (103,109–112).

REFERÊNCIAS

1. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiol Stress*. fevereiro de 2017;6:78–93. doi:10.1016/j.ynstr.2016.08.002 PubMed PMID: 28229111; PubMed Central PMCID: PMC5314424.
2. Vargas T, Conley RE, Mittal VA. Chronic stress, structural exposures and neurobiological mechanisms: A stimulation, discrepancy and deprivation model of psychosis. *Int Rev Neurobiol*. 2020;152:41–69. doi:10.1016/bs.irm.2019.11.004 PubMed PMID: 32451000; PubMed Central PMCID: PMC7703800.

3. Gokul M, Arun Kumar N, Narayanam H, Kini RD, Anupama N, Ananya AK. The neurobiology of stress: Implications for health and emerging interventions. *Med J Armed Forces India*. novembro de 2025;S0377123725002965. doi:10.1016/j.mjafi.2025.09.008
4. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*. setembro de 2018;21(5):403–16. doi:10.1080/10253890.2018.1470238 PubMed PMID: 29764284; PubMed Central PMCID: PMC6220752.
5. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. Em: Prakash YS, organizador. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1ª ed. Wiley; 2016 [citado 25 de fevereiro de 2026]. p. 603–21. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150015> doi:10.1002/cphy.c150015
6. Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, Kow ASF, Tham CL, Ho YC, et al. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 24 de março de 2025;26(7):2940. doi:10.3390/ijms26072940
7. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Front Psychiatry*. 11 de maio de 2023;14:1130989. doi:10.3389/fpsy.2023.1130989
8. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*. fevereiro de 2017;1:2470547017692328. doi:10.1177/2470547017692328
9. Girotti M, Bulin SE, Carreno FR. Effects of chronic stress on cognitive function – From neurobiology to intervention. *Neurobiol Stress*. novembro de 2024;33:100670. doi:10.1016/j.ynstr.2024.100670
10. Burstein O, Doron R. The Unpredictable Chronic Mild Stress Protocol for Inducing Anhedonia in Mice. *J Vis Exp*. 24 de outubro de 2018;(140):58184. doi:10.3791/58184
11. Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, Włodarczyk J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neurosci Biobehav Rev*. abril de 2019;99:101–16. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.002
12. Sapolsky RM, Krey LC, McEWEN BS. The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis*. *Endocr Rev*. agosto de 1986;7(3):284–301. doi:10.1210/edrv-7-3-284

13. McEWEN BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Ann NY Acad Sci.* maio de 1998;840(1):33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
14. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 27 de setembro de 1993;153(18):2093–101. PubMed PMID: 8379800.
15. Schulkin J, McEwen BS, Gold PW. Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neurosci Biobehav Rev.* setembro de 1994;18(3):385–96. doi:10.1016/0149-7634(94)90051-5
16. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annu Rev Med.* 18 de fevereiro de 2011;62(1):431–45. doi:10.1146/annurev-med-052209-100430
17. McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev.* julho de 2007;87(3):873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
18. Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci.* dezembro de 2011;15(12):576–84. doi:10.1016/j.tics.2011.10.005
19. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2021;90(1):11–27. doi:10.1159/000510696
20. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* setembro de 2010;35(1):2–16. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
21. McEwen BS, Akil H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci.* 2 de janeiro de 2020;40(1):12–21. doi:10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019
22. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, De Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci.* 3 de julho de 2018;12:127. doi:10.3389/fnbeh.2018.00127
23. Young ES, Doom JR, Farrell AK, Carlson EA, Englund MM, Miller GE, et al. Life stress and cortisol reactivity: An exploratory analysis of the effects of stress exposure across life on HPA-axis functioning. *Dev Psychopathol.* fevereiro de 2021;33(1):301–12. doi:10.1017/S0954579419001779 PubMed PMID: 32124708; PubMed Central PMCID: PMC8139339.
24. Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *Int J Mol Sci.* 24 de outubro de 2017;18(10):2224. doi:10.3390/ijms18102224 PubMed PMID: 29064426; PubMed Central PMCID: PMC5666903.

25. Reul JM, Kooze ER. Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology*. dezembro de 1985;117(6):2505–11. doi:10.1210/endo-117-6-2505
26. Joëls M, Karst H, Alfarez D, Heine VM, Qin Y, Riel EV, et al. Effects of Chronic Stress on Structure and Cell Function in Rat Hippocampus and Hypothalamus. *Stress*. dezembro de 2004;7(4):221–31. doi:10.1080/10253890500070005
27. Beato M, Sánchez-Pacheco A. Interaction of Steroid Hormone Receptors with the Transcription Initiation Complex. *Endocr Rev*. dezembro de 1996;17(6):587–609. doi:10.1210/edrv-17-6-587
28. McEwan IJ, Wright AP, Gustafsson J. Mechanism of gene expression by the glucocorticoid receptor: Role of protein-protein interactions. *BioEssays*. fevereiro de 1997;19(2):153–60. doi:10.1002/bies.950190210
29. Dallman MF, Akana SF, Strack AM, Scribner KS, Pecoraro N, La Fleur SE, et al. Chronic Stress-Induced Effects of Corticosterone on Brain: Direct and Indirect. *Ann N Y Acad Sci*. junho de 2004;1018(1):141–50. doi:10.1196/annals.1296.017
30. Shin HS, Lee SH, Moon HJ, So YH, Jang HJ, Lee KH, et al. Prolonged stress response induced by chronic stress and corticosterone exposure causes adult neurogenesis inhibition and astrocyte loss in mouse hippocampus. *Brain Res Bull*. março de 2024;208:110903. doi:10.1016/j.brainresbull.2024.110903
31. Lou YX, Li J, Wang ZZ, Xia CY, Chen NH. Glucocorticoid receptor activation induces decrease of hippocampal astrocyte number in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. setembro de 2018;235(9):2529–40. doi:10.1007/s00213-018-4936-2
32. Khan SH, Khan S, Hashim N, Khan I. β -1,3-glucan Attenuated Chronic Unpredictable Mild Stress-induced Cognitive Impairment in Rodents via Normalizing Corticosterone Levels. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 21 de janeiro de 2021;20(3):206–17. doi:10.2174/1871524920666200810142359
33. Béchade C, Cantaut-Belarif Y, Bessis A. Microglial control of neuronal activity. *Front Cell Neurosci*. 2013;7. doi:10.3389/fncel.2013.00032
34. Sierra A, Gottfried-Blackmore A, Milner TA, McEwen BS, Bulloch K. Steroid hormone receptor expression and function in microglia. *Glia*. 15 de abril de 2008;56(6):659–74. doi:10.1002/glia.20644

35. Zhao K, Zhang Y, Yang S, Xiang L, Wu S, Dong J, et al. Neuroinflammation and stress-induced pathophysiology in major depressive disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Front Cell Neurosci.* 23 de abril de 2025;19:1538026. doi:10.3389/fncel.2025.1538026
36. Ishijima T, Nakajima K. Inflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , and IL-6 are induced in endotoxin-stimulated microglia through different signaling cascades. *Sci Prog.* outubro de 2021;104(4):00368504211054985. doi:10.1177/00368504211054985
37. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology.* janeiro de 2012;37(1):137–62. doi:10.1038/npp.2011.205
38. Cheiran Pereira G, Piton E, Moreira Dos Santos B, Ramanzini LG, Muniz Camargo LF, Menezes Da Silva R, et al. Microglia and HPA axis in depression: An overview of participation and relationship. *World J Biol Psychiatry.* 16 de março de 2022;23(3):165–82. doi:10.1080/15622975.2021.1939154
39. Nunez SG, Rabelo SP, Subotic N, Caruso JW, Knezevic NN. Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation. *Int J Mol Sci.* 14 de outubro de 2025;26(20):9994. doi:10.3390/ijms26209994 PubMed PMID: 41155288; PubMed Central PMCID: PMC12563903.
40. Sugama S, Takenouchi T, Fujita M, Conti B, Hashimoto M. Differential microglial activation between acute stress and lipopolysaccharide treatment. *J Neuroimmunol.* fevereiro de 2009;207(1–2):24–31. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.11.007
41. Tynan RJ, Naicker S, Hinwood M, Nalivaiko E, Buller KM, Pow DV, et al. Chronic stress alters the density and morphology of microglia in a subset of stress-responsive brain regions. *Brain Behav Immun.* outubro de 2010;24(7):1058–68. doi:10.1016/j.bbi.2010.02.001
42. Li C, Yao J, Yang C, Yu S, Yang Z, Wang L, et al. Gut microbiota-derived short chain fatty acids act as mediators of the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis.* 8 de fevereiro de 2025;40(2):122. doi:10.1007/s11011-025-01554-5
43. De Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev.* dezembro de 2017;83:458–71. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.09.016
44. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* agosto de 2020;102:109951. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109951

45. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* outubro de 2012;13(10):701–12. doi:10.1038/nrn3346
46. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol.* 2023;14:1130689. doi:10.3389/fendo.2023.1130689 PubMed PMID: 37404311; PubMed Central PMCID: PMC10316519.
47. Luo Y, Zeng B, Zeng L, Du X, Li B, Huo R, et al. Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. *Transl Psychiatry.* 7 de setembro de 2018;8(1):187. doi:10.1038/s41398-018-0240-5
48. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* julho de 2004;558(1):263–75. doi:10.1113/jphysiol.2004.063388
49. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* abril de 2014;42:207–17. doi:10.1016/j.psneuen.2014.01.014
50. Gur TL, Palkar AV, Rajasekera T, Allen J, Niraula A, Godbout J, et al. Prenatal stress disrupts social behavior, cortical neurobiology and commensal microbes in adult male offspring. *Behav Brain Res.* fevereiro de 2019;359:886–94. doi:10.1016/j.bbr.2018.06.025
51. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* novembro de 2010;170(4):1179–88. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.08.005
52. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* janeiro de 2016;41(1):3–23. doi:10.1038/npp.2015.171
53. Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem.* setembro de 2015;22(9):411–6. doi:10.1101/lm.037291.114 PubMed PMID: 26286651; PubMed Central PMCID: PMC4561403.
54. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME. Association between Amygdala Hyperactivity to Harsh Faces and Severity of Social Anxiety in Generalized Social Phobia. *Biol Psychiatry.* março de 2006;59(5):424–9. doi:10.1016/j.biopsych.2005.08.012

55. Rosenkranz JA, Venheim ER, Padival M. Chronic Stress Causes Amygdala Hyperexcitability in Rodents. *Biol Psychiatry*. junho de 2010;67(12):1128–36. doi:10.1016/j.biopsych.2010.02.008
56. Liu ZP, Song C, Wang M, He Y, Xu XB, Pan HQ, et al. Chronic stress impairs GABAergic control of amygdala through suppressing the tonic GABAA receptor currents. *Mol Brain*. dezembro de 2014;7(1):32. doi:10.1186/1756-6606-7-32
57. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. junho de 2009;10(6):397–409. doi:10.1038/nrn2647
58. Zheng ZH, Tu JL, Li XH, Hua Q, Liu WZ, Liu Y, et al. Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain Behav Immun*. janeiro de 2021;91:505–18. doi:10.1016/j.bbi.2020.11.007
59. Liu WZ, Zhang WH, Zheng ZH, Zou JX, Liu XX, Huang SH, et al. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat Commun*. 6 de maio de 2020;11(1):2221. doi:10.1038/s41467-020-15920-7
60. Qin X, He Y, Wang N, Zou JX, Zhang YM, Cao JL, et al. Moderate maternal separation mitigates the altered synaptic transmission and neuronal activation in amygdala by chronic stress in adult mice. *Mol Brain*. dezembro de 2019;12(1):111. doi:10.1186/s13041-019-0534-4
61. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*. 1º de janeiro de 2002;51(1):68–80. doi:10.1016/s0006-3223(01)01328-2 PubMed PMID: 11801232.
62. Hultman R, Mague SD, Li Q, Katz BM, Michel N, Lin L, et al. Dysregulation of Prefrontal Cortex-Mediated Slow-Evolving Limbic Dynamics Drives Stress-Induced Emotional Pathology. *Neuron*. julho de 2016;91(2):439–52. doi:10.1016/j.neuron.2016.05.038
63. Murray EA, Wise SP, Drevets WC. Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*. 15 de junho de 2011;69(12):e43–54. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.041 PubMed PMID: 21111403; PubMed Central PMCID: PMC3058124.
64. Quirk GJ, Beer JS. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Curr Opin Neurobiol*. dezembro de 2006;16(6):723–7. doi:10.1016/j.conb.2006.07.004 PubMed PMID: 17084617.

65. Gass JT, Chandler LJ. The Plasticity of Extinction: Contribution of the Prefrontal Cortex in Treating Addiction through Inhibitory Learning. *Front Psychiatry*. 2013;4. doi:10.3389/fpsyt.2013.00046
66. McKlveen JM, Myers B, Flak JN, Bundzikova J, Solomon MB, Seroogy KB, et al. Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion. *Biol Psychiatry*. 1º de novembro de 2013;74(9):672–9. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.024 PubMed PMID: 23683655; PubMed Central PMCID: PMC3797253.
67. Fontes MA, Menezes RC, Villela DC, Silva Junior LG. O HIPOTÁLAMO DORSOMEDIAL E A ORGANIZAÇÃO DA RESPOSTA CARDIOVASCULAR AO ESTRESSE EMOCIONAL: UMA PERSPECTIVA FUNCIONAL. *Med Ribeirão Preto*. 30 de março de 2006;39(1):13–20. doi:10.11606/issn.2176-7262.v39i1p13-20
68. Bains JS, Cusulin JIW, Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci*. julho de 2015;16(7):377–88. doi:10.1038/nrn3881
69. Herman J, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. Em: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [citado 13 de fevereiro de 2026]. p. 353–64. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308004299> doi:10.1016/S0079-6123(08)00429-9
70. Herman JP, Nawreen N, Smail MA, Cotella EM. Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture. *Stress*. 1º de novembro de 2020;23(6):617–32. doi:10.1080/10253890.2020.1859475
71. Trainor BC. Stress responses and the mesolimbic dopamine system: Social contexts and sex differences. *Horm Behav*. novembro de 2011;60(5):457–69. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.08.013
72. Ziegler, Cass, Herman. Excitatory Influence of the Locus Coeruleus in Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Responses to Stress. *J Neuroendocrinol*. maio de 1999;11(5):361–9. doi:10.1046/j.1365-2826.1999.00337.x
73. Hine J, Schwell A, Kairys N. An Unlikely Cause of Hypokalemia. *J Emerg Med*. maio de 2017;52(5):e187–91. doi:10.1016/j.jemermed.2016.12.011
74. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. abril de 2016;6(2):603–21. doi:10.1002/j.2040-4603.2016.tb00694.x

75. Herman JP. The neuroendocrinology of stress: Glucocorticoid signaling mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*. março de 2022;137:105641. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105641
76. Neff EP. The social transmission of stress. *Lab Anim*. março de 2018;47(3):64–64. doi:10.1038/s41684-018-0012-0
77. Kikusui T, Winslow JT, Mori Y. Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29 de dezembro de 2006;361(1476):2215–28. doi:10.1098/rstb.2006.1941 PubMed PMID: 17118934; PubMed Central PMCID: PMC1764848.
78. Lee IC, Yu TH, Liu WH, Hsu KS. Social Transmission and Buffering of Hippocampal Metaplasticity after Stress in Mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 10 de fevereiro de 2021;41(6):1317–30. doi:10.1523/JNEUROSCI.1751-20.2020 PubMed PMID: 33310752; PubMed Central PMCID: PMC7888214.
79. Sterley TL, Baimoukhametova D, Füzesi T, Zurek AA, Daviu N, Rasiah NP, et al. Social transmission and buffering of synaptic changes after stress. *Nat Neurosci*. março de 2018;21(3):393–403. doi:10.1038/s41593-017-0044-6
80. Kim EJ, Kim ES, Covey E, Kim JJ. Social Transmission of Fear in Rats: The Role of 22-kHz Ultrasonic Distress Vocalization. Chapouthier G, organizador. *PLoS ONE*. 1º de dezembro de 2010;5(12):e15077. doi:10.1371/journal.pone.0015077
81. Denommé MR, Mason GJ. Social Buffering as a Tool for Improving Rodent Welfare. *J Am Assoc Lab Anim Sci JAALAS*. 1º de janeiro de 2022;61(1):5–14. doi:10.30802/AALAS-JAALAS-21-000006 PubMed PMID: 34915978; PubMed Central PMCID: PMC8786379.
82. Hennessy MB, Kaiser S, Sachser N. Social buffering of the stress response: Diversity, mechanisms, and functions. *Front Neuroendocrinol*. outubro de 2009;30(4):470–82. doi:10.1016/j.yfrne.2009.06.001
83. Sbarra DA, Hazan C. Coregulation, Dysregulation, Self-Regulation: An Integrative Analysis and Empirical Agenda for Understanding Adult Attachment, Separation, Loss, and Recovery. *Personal Soc Psychol Rev*. maio de 2008;12(2):141–67. doi:10.1177/1088868308315702
84. Meyer D, Sledge R. The potential role of cortisol as a biomarker of physiological interdependence in romantic couples: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. novembro de 2020;121:104834. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104834

85. Saxbe DE, Adam EK, Schetter CD, Guardino CM, Simon C, McKinney CO, et al. Cortisol covariation within parents of young children: Moderation by relationship aggression. *Psychoneuroendocrinology*. dezembro de 2015;62:121–8. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.08.006 PubMed PMID: 26298691; PubMed Central PMCID: PMC4549795.
86. Kappeler PM, Cremer S, Nunn CL. Sociality and health: impacts of sociality on disease susceptibility and transmission in animal and human societies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 26 de maio de 2015;370(1669):20140116. doi:10.1098/rstb.2014.0116 PubMed PMID: 25870402; PubMed Central PMCID: PMC4410382.
87. DeVries AC, Glasper ER, Detillion CE. Social modulation of stress responses. *Physiol Behav*. agosto de 2003;79(3):399–407. doi:10.1016/S0031-9384(03)00152-5
88. DeVries AC, Craft TKS, Glasper ER, Neigh GN, Alexander JK. Social influences on stress responses and health. *Psychoneuroendocrinology*. julho de 2007;32(6):587–603. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.04.007
89. Zee KS, Bolger N. Physiological coregulation during social support discussions. *Emotion*. abril de 2023;23(3):825–43. doi:10.1037/emo0001107
90. Saxbe D, Repetti RL. For better or worse? Coregulation of couples' cortisol levels and mood states. *J Pers Soc Psychol*. 2010;98(1):92–103. doi:10.1037/a0016959
91. Creel S, Dantzer B, Goymann W, Rubenstein DR. The ecology of stress: effects of the social environment. Boonstra R, organizador. *Funct Ecol*. fevereiro de 2013;27(1):66–80. doi:10.1111/j.1365-2435.2012.02029.x
92. Fürtbauer I, Heistermann M. Cortisol coregulation in fish. *Sci Rep*. 26 de julho de 2016;6(1):30334. doi:10.1038/srep30334
93. Preston SD, Waal FBM De. Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci*. 2002;25:1–72.
94. Engert V, Plessow F, Miller R, Kirschbaum C, Singer T. Cortisol increase in empathic stress is modulated by emotional closeness and observation modality. *Psychoneuroendocrinology*. julho de 2014;45:192–201. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.04.005
95. Benuzzi F, Lui F, Ardizzi M, Ambrosecchia M, Ballotta D, Righi S, et al. Pain Mirrors: Neural Correlates of Observing Self or Others' Facial Expressions of Pain. *Front Psychol*. 2 de outubro de 2018;9:1825. doi:10.3389/fpsyg.2018.01825

96. De Waal FBM. Putting the Altruism Back into Altruism: The Evolution of Empathy. *Annu Rev Psychol*. 1º de janeiro de 2008;59(1):279–300. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093625
97. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*. fevereiro de 2011;54(3):2492–502. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.014
98. Pfefferbaum B, Seale TW, McDonald NB, Brandt EN, Rainwater SM, Maynard BT, et al. Posttraumatic Stress Two Years after the Oklahoma City Bombing in Youths Geographically Distant from the Explosion. *Psychiatry*. novembro de 2000;63(4):358–70. doi:10.1080/00332747.2000.11024929
99. Blanchard EB, Kuhn E, Rowell DL, Hickling EJ, Wittrock D, Rogers RL, et al. Studies of the vicarious traumatization of college students by the September 11th attacks: effects of proximity, exposure and connectedness. *Behav Res Ther*. fevereiro de 2004;42(2):191–205. doi:10.1016/S0005-7967(03)00118-9
100. Feinstein A, Audet B, Waknine E. Witnessing images of extreme violence: a psychological study of journalists in the newsroom. *JRSM Open*. 1º de agosto de 2014;5(8):2054270414533323. doi:10.1177/2054270414533323
101. Karakilic A, Kizildag S, Kandis S, Guvendi G, Koc B, Camsari GB, et al. The effects of acute foot shock stress on empathy levels in rats. *Behav Brain Res*. setembro de 2018;349:31–6. doi:10.1016/j.bbr.2018.04.043
102. Knapska E, Nikolaev E, Boguszewski P, Walasek G, Blaszczyk J, Kaczmarek L, et al. Between-subject transfer of emotional information evokes specific pattern of amygdala activation. *Proc Natl Acad Sci*. 7 de março de 2006;103(10):3858–62. doi:10.1073/pnas.0511302103
103. Langford DJ, Crager SE, Shehzad Z, Smith SB, Sotocinal SG, Levenstadt JS, et al. Social Modulation of Pain as Evidence for Empathy in Mice. *Science*. 30 de junho de 2006;312(5782):1967–70. doi:10.1126/science.1128322
104. Bartal IBA, Decety J, Mason P. Empathy and Pro-Social Behavior in Rats. *Science*. 9 de dezembro de 2011;334(6061):1427–30. doi:10.1126/science.1210789
105. Mogil JS. Social modulation of and by pain in humans and rodents. *Pain*. abril de 2015;156(Supplement 1):S35–41. doi:10.1097/01.j.pain.0000460341.62094.77
106. Benassi-Cezar G, Carmona IM, Baptista-de-Souza D, Nunes-de-Souza RL, Canto-de-Souza A. Differential modulation of the anterior cingulate and insular cortices on anxiogenic-like responses induced by empathy for pain. *Neuropharmacology*. julho de 2021;192:108413. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108413

107. Baptista-de-Souza D, Nunciato AC, Pereira BC, Fachinni G, Zaniboni CR, Canto-de-Souza A. Mice undergoing neuropathic pain induce anxiogenic-like effects and hypernociception in cagemates. *Behav Pharmacol.* outubro de 2015;26(7):664–72. doi:10.1097/FBP.0000000000000170
108. Carneiro De Oliveira PE, Zaniboni CR, Carmona IM, Fonseca AR, Canto-de-Souza A. Preliminary behavioral assessment of cagemates living with conspecifics submitted to chronic restraint stress in mice. *Neurosci Lett.* setembro de 2017;657:204–10. doi:10.1016/j.neulet.2017.07.008
109. Li CL, Yu Y, He T, Wang RR, Geng KW, Du R, et al. Validating Rat Model of Empathy for Pain: Effects of Pain Expressions in Social Partners. *Front Behav Neurosci.* 17 de outubro de 2018;12:242. doi:10.3389/fnbeh.2018.00242
110. Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley HE, Lin SY, et al. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci.* abril de 2010;13(4):482–8. doi:10.1038/nn.2504
111. Gonzalez-Liencre C, Juckel G, Tas C, Friebe A, Brüne M. Emotional contagion in mice: The role of familiarity. *Behav Brain Res.* abril de 2014;263:16–21. doi:10.1016/j.bbr.2014.01.020
112. Martin LJ, Hathaway G, Isbester K, Mirali S, Acland EL, Niederstrasser N, et al. Reducing Social Stress Elicits Emotional Contagion of Pain in Mouse and Human Strangers. *Curr Biol.* fevereiro de 2015;25(3):326–32. doi:10.1016/j.cub.2014.11.028