

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Kimberly Ferreira Ricardo

Maria Karoline Fernandes da Silva

O ESTRESSE CRÔNICO NA REDUÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

São Paulo

2022

Kimberly Ferreira Ricardo

Maria Karoline Fernandes da Silva

O ESTRESSE CRÔNICO NA REDUÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Ricardo, Kimberly Ferreira

O estresse crônico na redução da resposta imunológica / Kimberly Ferreira Ricardo, Maria Karoline Fernandes da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

47 p.

Orientação de Ronni Rômulo Novaes e Brito.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Doença crônica 2. Estresse fisiológico 3. Imunossupressão 4. Sistema imunitário I. Silva, Maria Karoline Fernandes da II. Brito, Ronni Rômulo Novaes e III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.079

Kimberly Ferreira Ricardo
Maria Karoline Fernandes da Silva

O ESTRESSE CRÔNICO NA REDUÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

São Paulo, 9 de maio de 2022

Professor orientador - Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito

Professor examinador – Prof. Dr. Michelangelo Juvenale

São Paulo

2022

Honro o fechamento deste ciclo dedicando este trabalho aos meus pais, José Ricardo e Marilene Gonçalves Ferreira Ricardo, e meus irmãos por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida. E ao meu namorado, Luis Henrique Larocca, pelo apoio incondicional oferecido em todos os aspectos.

Dedico este trabalho aos meus pais, Genilda Clementino Silva e Luiz Fernandes Silva, por todo apoio e coragem que me deram durante toda minha vida, em especial durante a graduação. E a todos os amigos e familiares que acreditam no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos nossos pais, pelo incentivo nas horas difíceis e presença constante ao longo desse caminho.

Aos nossos namorados, Luis Henrique Larocca e Gabriel Marquetti Siqueira, pelo apoio constante, paciência e auxílio em cada uma das etapas deste trabalho.

Ao corpo docente de biomedicina do Centro Universitário São Camilo, que nos concedeu o conhecimento essencial para a elaboração deste trabalho e para sermos profissionais competentes.

E por fim, ao nosso orientador, Professor Doutor Ronni Rômulo Novaes e Brito, por todo o auxílio e empenho dedicado à orientação deste trabalho.

“As doenças relacionadas ao estresse surgem, predominantemente, do fato de que muitas vezes ativamos um sistema fisiológico que evoluiu para responder a emergências físicas agudas, mas o ligamos por meses a fio, nos preocupando com hipotecas, relacionamentos e promoções”

Sapolsky, 1998

RESUMO

Considerando que o estresse faz parte do cotidiano da sociedade atual e afeta fisiologicamente as funções do organismo humano, pesquisa-se sobre a influência que o estresse crônico tem sobre as funções do sistema imunológico, a fim de responder à pergunta: por que o estresse crônico reduz a resposta imunológica? Para tanto, é necessário expor os mecanismos pelos quais o estresse interfere no curso da resposta, bem como, os aspectos gerais do sistema imunológico, as alterações celulares e hormonais provocadas pelo estresse e os efeitos da supressão ou desregulação do sistema imunológico. Realiza-se, então, uma revisão na literatura utilizando as principais palavras chaves relacionadas aos objetivos do presente estudo. Evidencia-se que o estresse crônico pode afetar funcional e quantitativamente as células e componentes do sistema imunológico e modificar o perfil de secreção e produção de substâncias que atuam na resposta imune. Desse modo, constata-se que por meio da ação dos mediadores da resposta fisiológica ao estresse ocorre a alteração de numerosos parâmetros imunológicos que revelam o vínculo entre o estresse e o aumento da propensão à susceptibilidade às doenças.

Palavras-chave: Estresse. Sistema imunológico. Estresse crônico. Imunossupressão e estresse.

ABSTRACT

Considering that stress is part of the daily life of today's society and physiologically affects the functions of the human organism, research is carried out on the influence that chronic stress has on the functions of the immune system, in order to answer the question: why chronic stress reduce the immune response? Therefore, it is necessary to expose the mechanisms by which stress interferes in the course of the response, as well as general aspects of the immune system, cellular and hormonal changes caused by stress and the effects of suppression or dysregulation of the immune system. A literature review is then carried out using the main keywords related to the objectives of the present study. It is evident that chronic stress can affect functionally and quantitatively the cells and components of the immune system and modify the profile of secretion and production of substances that act in the immune response. Thus, it appears that through the action of mediators of the physiological response to stress, numerous immunological parameters are altered, revealing the link between stress and increased propensity to susceptibility to diseases.

Keywords: Stress. Immune system. Chronic stress. Immunosuppression and stress.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| APC | <i>Antigen Presenting Cell</i> (Célula Apresentadora de Antígeno) |
| CTH | Célula-tronco hematopoiética |
| CD | <i>Cluster of differentiation</i> (Grupamento de diferenciação) |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de Necrose Tumoral) |
| IL | Interleucina |
| DC | <i>Dendritic cell</i> (Células dendríticas) |
| NK | <i>Natural killer</i> (Assassina natural) |
| HPA | Hipotálamo-Pituitária-Adrenal |
| SNA | Sistema Nervoso Autônomo |
| SAM | Simpato-Adrenal-Medular |
| ACTH | Hormônio adrenocorticotrófico ou Corticotrofina |
| S-IgA | Imunoglobulina A Secretora |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| VIP | Peptídeo Intestinal Vasoativo |
| GH | <i>Growth Hormone</i> (Hormônio de Crescimento) |
| PRL | Prolactina |
| CRH | Hormônio Liberador de Corticotropina |
| GnRH | Hormônio Liberador de Gonadotrofinas |
| CRF | Fator de Liberação de Corticotrofina |
| IFN- γ | Interferon gama |
| HSV-1 | Herpes vírus simplex-1 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 2 OBJETIVO..... | 6 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 6 |
| 3 METODOLOGIA..... | 7 |
| 4 DESENVOLVIMENTO..... | 8 |
| 4.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO..... | 8 |
| 4.1.1 Resposta imunológica..... | 10 |
| 4.2 ESTRESSE E MECANISMOS DE AÇÃO..... | 13 |
| 4.2.1 Agentes estressores..... | 16 |
| 4.2.3 Estresse agudo e crônico..... | 17 |
| 4.3 INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO SISTEMA IMUNOLÓGICO..... | 19 |
| 4.3.1 Supressão ou desregulação do sistema imunológico pelo estresse crônico..... | 23 |
| 4.3.2 Mecanismo do estresse crônico no sistema imunológico e ação dos neurotransmissores e hormônios..... | 28 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 32 |
| REFERÊNCIAS..... | 33 |

1 INTRODUÇÃO

Embora discutida desde os tempos de Hipócrates, a conexão entre emoções e doenças tem sido investigada com mais consideração nas últimas décadas em razão do desenvolvimento da neurociência, biologia molecular, celular e estudos de imagem cerebral. Diante desses avanços tem-se demonstrado que o estresse (inclusive psicológico) torna os indivíduos mais suscetíveis a doenças inflamatórias e infecciosas (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004; DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010). Por isso, a diversidade de agentes estressores e a associação complexa com a resposta imunológica tem sido de interesse das pesquisas (PAGLIARONE; SFORCIN; 2009).

As interações bidirecionais entre sistema nervoso, endócrino e imunológico, comprovadamente, geram a capacidade do sistema nervoso de modular a resposta imunológica, que têm sido amplamente pesquisada e definida; assim como a habilidade do sistema imunológico em modular o comportamento do indivíduo devido a secreção de determinadas substâncias (PAGLIARONE; SFORCIN; 2009; MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

O sistema imune é composto por células e moléculas responsáveis por garantir a imunidade, está integrado com outros sistemas, e sofre modulação pelo sistema nervoso e endócrino (Revisado por FACCINI *et al.*, 2020). A resposta imune identifica o que é alheio ao organismo utilizando células de defesa, por meio da chamada imunidade inata e, posteriormente, da imunidade adaptativa. Sendo que a primeira apresenta como mecanismos as barreiras físicas e químicas, células fagocitárias, células dendríticas, células *natural killers* (NK) e ainda, proteínas sanguíneas. Enquanto a adaptativa, responsável por gerar resposta específica a um patógeno, é composta por linfócitos (T e B) e produtos de secreção, como, por exemplo, anticorpos e citocinas (Revisado por FACCINI *et al.*, 2020; MCCOMB *et al.*, 2019).

O sistema nervoso autônomo e sistema endócrino modificam mecanismos no sistema imunológico a partir de estímulos do estresse, seja ele de curto ou longo prazo, podendo alterar o curso da resposta imune (SEGERSTROM; MILLER, 2004; DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010). O estudo da interação entre o sistema nervoso e o sistema imunológico foi nomeado de “psiconeuroimunologia” por Robert Ader em

1981; e, atualmente o campo possui diversos estudos focados nas conexões bidirecionais entre os sistemas imune, nervoso e neuroendócrino (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

O estresse é definido como uma sequência de eventos que são iniciados por um estímulo estressor, capaz de alterar a homeostase por meio da reação desencadeada a partir da percepção do estresse, ativando desse modo a resposta fisiológica conhecida como “luta-ou-fuga” (DHABHAR; MCEWEN, 1997; DHABHAR, 2014). Agentes estressores (físicos, psicológicos ou sistêmicos) podem induzir consideráveis modificações comportamentais e metabólicas (SARAIVA, 2017); a captação do agente estressor possibilita a percepção do mesmo e ativação dos sistemas fisiológicos do organismo, iniciando uma resposta ao estresse por meio da liberação de neurotransmissores e hormônios que atuam como mensageiros, encaminhando a informação para o resto do corpo e podendo agir como moduladores das defesas do organismo (DHABHAR, 2014).

As respostas fisiológicas ao estresse são responsáveis pela ativação do sistema simpato-adrenal-medular (SAM) e eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); sistemas que atuam em conjunto quando um estressor é percebido (Revisado por FACCINI *et al.*, 2020; O'CONNOR; THAYER; VEDHARA, 2021). Portanto, a resposta ao estresse está relacionada ao mecanismo de ativação desses dois eixos, gerando alterações nas concentrações de inúmeros mediadores relativos ao estresse. Enquanto o desenvolvimento de doenças está relacionado à frequente ativação ou à ativação sustentada de ambos os eixos sem recuperação (Revisado por FACCINI *et al.*, 2020).

Habitualmente, as respostas fisiológicas ao estresse agem de modo adaptativo a curto prazo; porém, quando a exposição ao agente estressor é de longa duração, caracterizando-o como crônico, se tornam danosas (DRAGOŞ; TĂNĂSESCU, 2010). Ou seja, fatores como a natureza, intensidade e duração do estresse implicam diretamente no efeito que o estímulo estressor terá sobre a homeostase e sobre o processo de adoecer (DHABHAR, 2014; PAGLIARONE; SFORCIN; 2009).

Os efeitos da resposta ao estresse crônico no sistema imunológico foram extensamente descritos na literatura, de forma que diferentes parâmetros imunológicos foram analisados e se mostraram alterados pelo estímulo estressor

crônico, dentre eles estão: população de linfócitos (JIANG *et al.*, 2017; BOWERS *et al.*, 2008; SCHWAB, 2005); perfil de resposta imune (alterado de Th1 para Th2) (ELENKOV *et al.*, 1996; VARELLA; FORTE, 2001); produção de citocinas (HIMMERICH *et al.*, 2013); atividade citotóxica das células NK (BEN-ELIYAHU *et al.*, 2000; COHEN *et al.*, 2007) e produção de anticorpos (VEDHARA *et al.*, 1999; MILLER *et al.*, 2004).

Somado a isso, foram descritas associações entre nível de estresse e taxa de infecções. Estudos utilizando infecções respiratórias provocadas por diferentes tipos de vírus respiratórios e estudos com bactérias demonstraram que pessoas submetidas a estresse crônico podem ter maior suscetibilidade a infecções e/ou menor resistência a esses agentes (COHEN; TYRRELL; SMITH, 1991; CHROUSOS, 2009).

O estresse, na sua forma aguda, pode exacerbar as respostas imunológicas, tanto inata quanto adaptativa; assim como o estresse crônico pode também estimular respostas imunes patológicas, caso a interação entre seus mediadores e o sistema imune estimulem respostas pró-inflamatórias (DHABHAR, 2014). No entanto, o detalhamento das alterações que levam ao aumento da inflamação foge ao propósito desta revisão, que focou apenas na interação entre o estresse crônico e a supressão da resposta imune, buscando elucidar como a resposta ao estresse de longo prazo pode interferir no funcionamento do sistema imunológico favorecendo o surgimento de doenças.

Dessa forma, esta revisão bibliográfica tem o intuito de descrever os mecanismos pelos quais o estresse crônico causa imunossupressão. E, ainda, elucidar as mais recorrentes alterações celulares e humorais provocadas por estressores crônicos no sistema imunológico. Para isso, iniciamos introduzindo conceitos sobre imunologia e componentes do sistema imunológico, em seguida revisamos o conceito de estresse, consolidando a base para esta revisão, ou seja, a interação entre estresse e a resposta imune. A partir disso descrevemos as principais modificações no sistema imunológico, demonstrando, por fim, quais os mecanismos dos mediadores da resposta ao estresse na modulação da resposta imune.

2 OBJETIVO

Revisar a literatura sobre os mecanismos pelos quais o estresse crônico suprime a resposta imune, elucidando as principais alterações celulares provocadas por agentes estressores e quais são os efeitos delas.

2.2 Objetivos específicos

i. Descrever os aspectos gerais do sistema imunológico e das respostas imunológicas.

ii. Detalhar as definições e tipos de estresse, os mecanismos do estresse crônico associados a ação dos agentes estressores.

iii. Apresentar a influência do estresse no sistema imunológico, expondo as alterações celulares e hormonais, os efeitos da supressão ou desregulação do sistema imunológico.

3 METODOLOGIA

Revisão narrativa da literatura realizada por análise e compreensão de artigos nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nas bases de dados do PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Medline a partir de 1951. Os descritores utilizados foram: “Estresse”, “Sistema imunológico”, “Estresse crônico” e “Imunossupressão e estresse”. Os artigos encontrados foram analisados pelo título, resumo e palavras-chave, sendo incluídos no estudo aqueles mais relevantes que atenderam aos objetivos da pesquisa.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO

A palavra imunidade é proveniente do latim *imunitas* que remete a isenção aos processos judiciais que os senadores romanos possuíam durante o período do seu mandato. Em âmbito científico, de modo histórico, o termo imunidade remete a proteção contra doenças infecciosas. Nesse sentido, os componentes que atuam na imunidade compõem o sistema imunológico (ABBAS, 2019). Um grande marco para o entendimento do sistema imunológico foi a inoculação de varíola bovina em humanos em 1796 por Edward Jenner, que levou a proteção contra a varíola humana e, mais tarde, concedeu a ele créditos pelo nascimento da imunologia (MURPHY, 2014).

O sistema imunológico é formado por um conjunto de células, tecidos e moléculas que atuam no reconhecimento e eliminação de microrganismos infecciosos; na resolução de lesão tecidual; na proteção contra produtos de células danificadas; e na produção da resposta imune duradoura. Esse sistema evoluiu com o objetivo de proteger o organismo de patógenos como vírus, bactérias, fungos e parasitas. É, portanto, um sistema complexo, fundamental para a sobrevivência e que está altamente relacionado com a manutenção da homeostase devido a sua característica de autorregulação. A resposta coordenada e sequencial dos componentes do sistema imunológico às substâncias não-próprias e/ou células danificadas é chamada de resposta imune (ABBAS, 2019; MALE *et al.*, 2014; MURPHY, 2014).

Participam da resposta imune a imunidade inata (também conhecida por imunidade natural ou nativa) e a imunidade adaptativa (também conhecida por imunidade específica ou adquirida). A primeira atua na defesa inicial contra os patógenos em um período de horas ou dias após a infecção; e isso deve-se ao fato de os mecanismos da imunidade inata existirem a priori a infecção, ou seja, mecanismos de prevenção e de eliminação de infecções que o indivíduo já possui ao nascer. A imunidade inata é executada pelos granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos), mastócitos, células dendríticas e macrófagos e ainda, por barreiras físicas e químicas. Esse tipo de resposta pode conter rapidamente microrganismos

invasores, mas não é específica e não confere uma imunidade duradoura (MURPHY, 2014; ABBAS, 2019; Revisado por MCCOMB *et al.*, 2019).

Em contrapartida, a imunidade adaptativa atua de forma especializada, mais tardia e lenta, como resultado dos estímulos recebidos após a exposição aos agentes infecciosos, sendo exclusivamente necessária caso haja a evasão da defesa inata. A imunidade adaptativa reconhece patógenos de maneira mais específica devido a presença dos receptores de antígenos na superfície dos linfócitos, conseguindo assim exterminar de forma mais eficaz as infecções. Esse tipo de resposta imune ainda gera anticorpos e linfócitos ativados, que perduram propiciando uma proteção prolongada, chamada de memória imunológica, conferindo o caráter de imunidade protetora para impedir reinfecções pelo mesmo agente, mesmo que isso ocorra muito tempo depois da primeira exposição (MURPHY, 2014; ABBAS, 2019).

Os estímulos aos microrganismos são os primeiros sinais de perigo fornecidos pela imunidade inata para a imunidade adaptativa. A atuação conjunta da imunidade inata e da imunidade adaptativa “[...] proporcionam um sistema de defesa extraordinariamente eficaz” (MURPHY, 2014, p. 22). Por vezes, a imunidade adaptativa atua intensificando os mecanismos protetores da imunidade inata, permitindo que esses mecanismos sejam capazes de combater efetivamente os patógenos. A conexão entre ambas permite que até mesmo as infecções causadas por patógenos que desenvolveram mecanismos resistentes à resposta imune inata, sejam eliminadas pela resposta imune adaptativa, devido ao caráter especializado da imunidade adquirida (MURPHY, 2014; ABBAS, 2019).

As células que atuam na resposta imune podem ser encontradas como células circulantes no sangue e na linfa, em órgãos linfoides e dispersas nos tecidos. Quase todas são originárias de células-tronco hematopoiéticas (CTHs) que posteriormente sofrem diferenciação. O aspecto sistêmico conferido à imunidade está relacionado com a habilidade dos linfócitos e outras células do sistema imunológico circularem pelos tecidos. Dessa forma, a resposta imune originada em um local específico é capaz de atuar protegendo outros locais mais distantes (MALE *et al.*, 2014).

Para os processos de produção, maturação, armazenamento e diferenciação das células e moléculas solúveis atuantes nas respostas imunes, o sistema imunológico conta com a participação de órgãos primários e secundários. Os órgãos

primários são integrados pelo timo e medula óssea, e são conhecidos como órgãos especializados; enquanto gânglios linfáticos, baço, placas de Peyer, apêndice, tonsilas e adenoides compõem os órgãos secundários do sistema imunológico (MALE *et al*, 2014; ABBAS, 2019).

4.1.1 Resposta imunológica

Segundo Abbas (2007, p. 1) “a reação coordenada das células e moléculas do sistema imunológico aos microrganismos infecciosos é conhecida como resposta imunológica”. A resposta imune é dividida em duas fases: reconhecimento e erradicação do antígeno. Os antígenos são moléculas que são identificadas pelos receptores dos linfócitos (MALE *et al*, 2014). Dessa forma, o sistema imunológico apresenta um curso a ser seguido para o desenvolvimento da resposta imune, contando com um planejamento das células e outros integrantes do sistema, visando a resolução de infecções (NICHOLSON, 2016).

Existem dois tipos de respostas: a inata e a adquirida, que são responsáveis pela resposta mais inicial às infecções e a resposta mais tardia, respectivamente (ABBAS, 2007). A resposta imune inata, por meio dos leucócitos, detecta agentes infecciosos e reage fagocitando e secretando substâncias que eliminam microrganismos (MURPHY, 2014; Revisado por MCCOMB *et al.*, 2019). Já a resposta imune adaptativa, que leva dias para se manifestar, apresenta como função a defesa contra microrganismos resistentes aos mecanismos da resposta inata, ainda que essa seja capaz de atuar efetivamente contra diversas infecções (ABBAS, 2007).

A resposta imune adaptativa é iniciada pela ativação de linfócitos antígeno específicos por células apresentadoras de antígenos (APCs) (Revisado por MCCOMB *et al.* 2019), o que leva a proliferação e a diferenciação desses linfócitos em uma grande quantidade de células efetoras, essa fase da resposta é chamada de expansão clonal. Dessas células, parte entrará em apoptose após o reconhecimento do antígeno e outra parte sobreviverá formando a memória imunológica. Essas células ficarão prontas para responder rapidamente caso ocorra novo contato com aquele antígeno já conhecido (ABBAS, 2007; COICO, 2010).

Os linfócitos são responsáveis pelo potencial que o sistema imune possui de gerar resposta imune contra uma grande diversidade de invasores, isso acontece por meio da existência de diversos tipos de receptores de antígenos na superfície dos linfócitos, essa variedade permite o reconhecimento e ligação de antígenos (MURPHY, 2014).

Os linfócitos T e B têm origem do mesmo precursor linfoide, no entanto, a maturação das células B ocorre na medula óssea, enquanto a das células T acontece no timo (COICO, 2010). Por meio dos vasos linfáticos, esses linfócitos irão migrar até os nódulos linfáticos, onde esperam estímulos para serem ativados (Revisado por MCCOMB *et al.*, 2019).

A imunidade humoral e a imunidade celular são subtipos de imunidade adaptativa, a primeira age por meio da secreção de anticorpos que neutralizam microrganismos e toxinas de patógenos extracelulares, já a imunidade celular, combate patógenos intracelulares pelo uso de diversos mecanismos celulares, entre eles, a fagocitose (NICHOLSON, 2016).

Microrganismos diferentes irão desencadear respostas celulares diferentes. Poderão ser ativadas respostas mediadas por linfócitos T CD4+, que irão estimular a imunidade humoral, inflamação e ativar macrófagos; e respostas mediadas por linfócitos T CD8+, que destroem células infectadas por vírus, por outros microrganismos intracelulares e células tumorais (ABBAS, 2019).

Os linfócitos T auxiliares (T CD4+) reconhecem peptídeos apresentados por APCs e a partir disso secretam citocinas capazes de estimular diferentes mecanismos na imunidade e na resposta inflamatória; já as células T reguladoras atuam na supressão de outras células T e previnem a autoimunidade (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2021).

Os linfócitos T CD4+ são diferenciados entre Th1, Th2 e Th17 de acordo com o perfil de citocinas que liberam, estimulando diferentes respostas. Os linfócitos da subpopulação Th1 liberam citocinas como IL-12, Interferon gama (IFN- γ) e TNF- α ; já a subpopulação de linfócitos Th2 libera IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, dentre outras citocinas. A subpopulação Th17 secreta principalmente IL-17, que induz inflamação recrutando neutrófilos (ABBAS, 2019; ELENKOV *et al.*, 2000; IWAKABE *et al.*, 1998).

Além disso, existem também os linfócitos conhecidos como células *Natural killer* (NK), um tipo de linfócito que combate a infecção intracelular mas não é antígeno-específico, elas podem eliminar células tumorais e possuem relevância no controle de infecções virais (MURPHY, 2014).

Dhabhar (2009a) e Dhabhar (2009b) propôs que as respostas imunes podem ser classificadas também pelos seus efeitos finais funcionais, podendo ser imunoprotetoras, imunopatológicas ou imunorregulatórias. Respostas que possibilitam a cicatrização de feridas, eliminação de agentes infecciosos e câncer atuam como mediadoras da imunidade induzida por vacinas e são chamadas de imunoprotetoras. Essa imunoproteção pode derivar de respostas inatas e adaptativas.

Respostas imunopatológicas são descritas como as que têm como alvo antígenos próprios ou inofensivos, como as respostas presentes em doenças autoimunes. Esse tipo de resposta envolve inflamações crônicas e aumento de mediadores inflamatórios como a IL-6 (DHABHAR, 2014).

As respostas que regulam a função de células imunes por outras células e fatores imunes, são designadas como imunorregulatórias. Fatores como IL-10, CD4+ e CD25+ possuem efeitos imunorregulatórios, mantendo controladas respostas pró-inflamatórias, alérgicas e autoimunes (WING; SAKAGUCHI, 2010; BLUESTONE; TANG, 2005 apud DHABHAR, 2014).

4.2 ESTRESSE E MECANISMOS DE AÇÃO

Os avanços no campo das ciências médicas e saúde pública alteraram os modelos de doenças que nos afetam atualmente, reduzindo a incidência de enfermidades relacionadas à falta de higiene e má nutrição e dando espaço para doenças provocadas por danos progressivos (Revisado por BAUER, 2002).

Em um ambiente em modificação, uma resposta fisiológica é elaborada pelo cérebro e pelo corpo para tornar a adaptação possível. O sistema nervoso autônomo (SNA), eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sistema imunológico, hormônios do metabolismo e processos moleculares no cérebro e em todo o organismo trabalham para promoção da adaptação por meio da “alostase” (alcance da estabilidade por meio de processos fisiológicos). No entanto, esses mediadores têm efeitos distintos, podendo favorecer fisiopatologia quando desregulados ou usados em excesso (DHABHAR, 2009a; DHABHAR; MALARKEY; NERI, 2012 apud MCEWEN, 2017).

Hans Selye foi o primeiro a considerar que organismos diferentes possuem uma mesma reação padronizada a estímulos que são percebidos como perigosos, sejam eles palpáveis ou psicológicos. Esses estímulos foram descritos como estressores físicos, como, por exemplo, correr e passar calor ou frio; e estressores psicológicos, que causam a ativação do sistema nervoso central sem contato físico com o organismo, como, por exemplo, brigar com alguém, falar em público, realizar provas e experienciar luto (SELYE, 1951 apud BAUER, 2002).

Galeno de Pérgamo, médico e filósofo romano, por volta de 200 a.C., relacionou o estresse e o sistema imune quando comparou uma mulher melancólica e uma mulher não-melancólica para explicar que a primeira estaria mais propensa ao inchaço dos seios do que a segunda. Essa relação, que pode ser considerada o primeiro caso de associação entre o sistema imune e estresse, se deve ao fato que a mulher melancólica está mais exposta ao estresse, e conseqüentemente, possui as funções imunológicas alteradas (REICHE; NUNES; MORIMOTO, 2004; YARIBEYGI *et al.*, 2017).

A psicologia do estresse passou a ser mais explorada em estudos após a Segunda Guerra Mundial, período em que autoridades de algumas Forças Aéreas conferiram a má performance de alguns pilotos ao “estresse de voo”, posteriormente,

ficou evidente que o estresse prolongado poderia causar não só doenças do sistema nervoso, mas também alterações orgânicas (JACKSON, 2014).

Dhabhar e McEwen (1997, p. 286) integraram algumas definições de estresse de diferentes trabalhos e o definiram como “[...] uma constelação de eventos, constituída de estímulos (estressor), que precipitam uma reação no cérebro (percepção do estresse), que ativa os sistemas fisiológicos de luta-ou-fuga no corpo (resposta ao estresse)”.

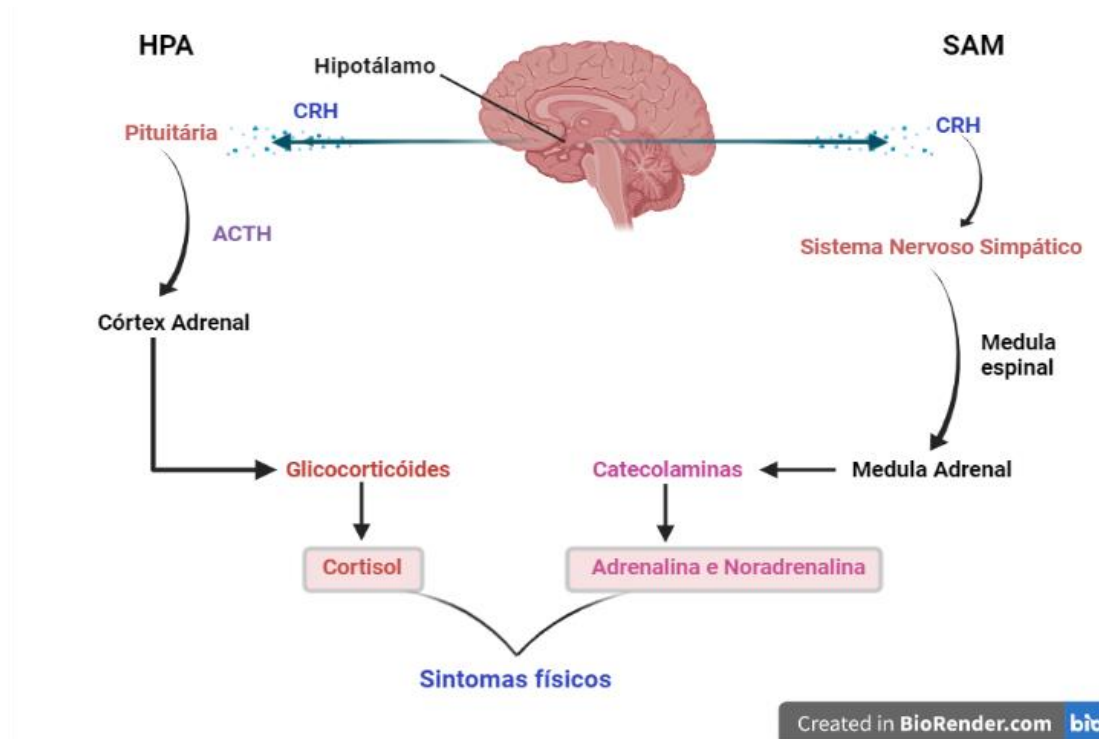
Hoje compreende-se que o estresse (configurado pelo desequilíbrio interno do corpo, causado por diversos motivos), apesar de ser essencial em situações de sobrevivência e adaptação, quando em excesso, pode levar ao desenvolvimento e agravamento de doenças; entre elas estão doenças cardiovasculares e neoplasias (Revisado por BAUER, 2002; SANDI; HALLER, 2015). Além de distúrbios inflamatórios, o estresse aumenta a suscetibilidade a enfermidades infecciosas (DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

A resposta do indivíduo aos estressores foi dividida por Selye (1951) em três fases: a primeira é a fase de alarme, na qual o sistema neuroendócrino é ativado pelo reconhecimento do estressor, levando as glândulas adrenais a liberar glicocorticóides (hormônios relacionados ao estresse) e desencadear reações de luta ou fuga (acelerar o batimento cardíaco, dilatar as pupilas, aumentar a sudorese, reduzir a digestão, aumentar os níveis de glicose no sangue, reduzir libido, contrair o baço (expulsando mais hemácias para a circulação com o intuito de levar mais oxigênio para os tecidos) e imunossupressão; a fase seguinte, de adaptação, onde os efeitos nocivos causados pelo alarme são reparados e ocorre uma redução dos hormônios; e, a terceira fase, chamada de exaustão, ocorre caso o estímulo estressor mantenha-se e pode levar ao desenvolvimento de patologias associadas ao estresse (Revisado por BAUER, 2002).

Nesse contexto de resposta ao estresse, existem dois sistemas que são ativados após a exposição aos agentes estressores, o sistema simpato-adrenal-medular e o eixo HPA; esses são responsáveis pela liberação de catecolaminas e glicocorticóides (PAGLIARONE; SFORCIN; 2009).

A ativação do eixo HPA causa a liberação de outras diversas substâncias, dentre elas estão neurotransmissores, neuropeptídeos, hormônios e citocinas pelo sistema nervoso central, hormônios pelo sistema endócrino e citocinas pelo sistema imunológico, que irão estimular ou inibir esses sistemas (Figura 1) (REICHE; NUNES; MORIMOTO, 2005).

Figura 1: Mecanismo biológico do estresse.



Fonte: Adaptado de SILVA; GOULART; GUIDO, 2018.

Figura 1. Mecanismo biológico do estresse. A resposta ao estresse se dá por meio do funcionamento do eixo HPA e do SAM. No eixo HPA a liberação de Corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo estimula a produção de ACTH pela glândula pituitária, o ACTH age no córtex adrenal estimulando o aumento da síntese de glicocorticóides, como o cortisol. No segundo sistema, o SAM, o Sistema Nervoso Simpático estimula, por meio ação da pituitária, a medula adrenal a liberar adrenalina e noradrenalina no sangue. A ativação desses mecanismos leva a vários efeitos físicos relacionados ao comportamento de “luta ou fuga”.

Portanto, a ação do eixo HPA é exacerbada quando o indivíduo está prestes a passar por uma situação estressante. Os glicocorticóides aumentam devido à ativação do eixo HPA, estes são responsáveis por preservar o organismo das reações de defesa induzidas por estressores, e não contra o agente estressor em si. É essencial que esse reflexo seja limitado após o controle do evento estressor (Revisado por BAUER, 2002; MUNCK; GUYRE; HOLBROOK, 1984 apud PALMA *et al.*, 2007), dessa

forma, por meio do sistema de feedback negativo, os glicocorticóides desativam essas reações, impedindo que ações exageradas ameacem o equilíbrio do organismo (SAPOLSKY; ROMERO; MUNCK, 2000 apud PALMA *et al.*, 2007).

Embora os glicocorticóides possuam efeito imunossupressor, diversos fatores podem influenciar nas consequências que o estresse tem sobre o indivíduo, entre eles estão a duração do estímulo estressante e a resposta ao mesmo. Sendo assim, o estresse pode gerar diferentes resultados no sistema imunológico, podendo tanto exacerbar uma resposta imune quanto diminuí-la, dependendo de uma diversidade de fatores e da adaptação do indivíduo afetado (DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

Aliado à avaliação comportamental, existem diversos indicadores, como a concentração de corticosterona, glicemia, desenvolvimento de úlcera e avaliação da secreção de ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico ou Corticotrofina), que auxiliam na determinação do êxito de modelos experimentais que analisam os efeitos do estresse (PAGLIARONE; SFORCIN; 2009).

No modelo experimental animal, por vezes, é aplicado choque elétrico, rotação, imobilização e desarranjo social que podem impulsionar a elevação dos níveis de corticosterona, como no caso dos roedores. Enquanto no modelo humano pode-se utilizar o estresse por realização de testes matemáticos, dores intensas, ou ainda, estresse de origem psicológica. Essas situações podem aumentar os níveis de cortisol que é considerado um indicador de estresse em humanos (PAGLIARONE; SFORCIN; 2009).

4.2.1 Agentes estressores

Os agentes estressores podem ser definidos como “as causas desencadeantes da excitação do organismo, ou seja, os eventos geradores de um estado de tensão, de natureza física, mental ou emocional e podem ser classificados como: estressores externos ou estressores internos” (VALLE, 2011, p. 48).

Situações como pressão no trabalho, muitas responsabilidades, medo de desemprego, situação econômica, competição, trabalho em excesso, divórcio, doenças, luto e problemas afetivos são circunstâncias que representam estressores

externos (LIPP, 1996; FRANÇA e RODRIGUES, 2005 apud VALLE, 2011). Os estressores internos estão relacionados com a forma de enfrentamento das situações pelo indivíduo, suas vulnerabilidades, valores e conduta, ou seja, com tudo o que é interno (VALLE, 2011).

Agentes estressores podem também ser divididos entre estressores e estressores traumáticos. Um evento traumático gera repercussões psíquicas por um longo prazo após a exposição, mesmo quando há interrupção do estímulo estressor; e, quando grave pode afetar a integridade física. Já o evento estressor, pode gerar sintomas derivados dos efeitos psicológicos, mas quando o contato é interrompido a tendência é que quadro psíquico seja amenizado (YEHUDA; DAVIDSON, 2000 apud MARGIS *et al.*, 2003).

4.2.3 Estresse agudo e crônico

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o estresse atinge cerca de 90% da população mundial e, apesar de ser importante para o organismo na preparação para desafios, se torna nocivo em determinadas situações. Sendo que um aspecto considerável para a prejudicialidade do estresse é sua extensão (Revisado por BAUER, 2002; DHABHAR, 2002, 2014).

O estresse agudo dura de minutos a horas, enquanto o estresse crônico mantém-se por várias horas por dia no decorrer de semanas ou meses. (DHABHAR; MCEWEN, 1997; SEPHTON *et al.*, 2000 apud DHABHAR, 2002); sendo que o primeiro está mais relacionado a situações de emergência, como fugas e brigas (DAI *et al.*, 2020).

Situações estressantes irão liberar substâncias que atuam como mensageiras entre o cérebro e o corpo. As consequências da resposta a esses eventos são benéficas para a adaptação do indivíduo a novas circunstâncias a curto prazo, no entanto, a longo prazo, o estresse pode se tornar lesivo (DHABHAR; MCEWEN, 1997; MCEWEN, 1998 apud DHABHAR, 2002).

O poder de produzir e vivenciar estressores psicológicos na inexistência de um estressor externo que seres humanos possuem, pode causar a ativação de uma

resposta ao estresse a longo prazo, com consequências danosas (DHABHAR, 2001; DHABHAR *et al.*, 2012; SCHWAB, 2005 apud DHABHAR, 2014).

Na literatura fica evidente que no decorrer do estresse agudo os hormônios liberados podem estimular a resposta imune, aumentando ações como o tráfego de células dos órgãos linfoides para o sangue e pele, e a capacidade de resposta imune frente aos perigos que o agente estressor pode oferecer (RABIN, 1999; ADER; FELTEN; COHEN, 2001 apud GLASER; KIECOLT-GLASER, 2005).

O estresse crônico possui diversas repercussões sobre a saúde, vários desses efeitos são devido a intervenções do estresse no sistema imune (MCEWEN, 1998; ADER, 2006; DHABHAR; MALARKEY; MCEWEN, 2009 apud DHABHAR, 2014). O estresse a longo prazo também está envolvido na insônia, em distúrbios gastrointestinais, ansiedade e depressão, no aumento da probabilidade de desenvolvimento de câncer, doenças cardiovasculares e doenças mentais (DAI *et al.*, 2020).

Ao mesmo tempo que o estresse agudo pode ser protetor em determinadas situações, preparando o corpo para lidar com adversidades e podendo aumentar as respostas imunes inata e adaptativa, o estresse crônico pode suprimir, desregular as respostas inatas e adaptativas e causar respostas inflamatórias por meio da ativação do eixo HPA e do SNA (DHABHAR, 2014; DAI *et al.*, 2020).

4.3 INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

É evidente na literatura que todos os hormônios referentes ao estresse podem, de alguma forma, afetar a resposta imune (MOYNIHAN, 2003). Os efeitos do estresse são variados e podem ser percebidos no sistema imunológico na relação “proteção versus dano”, na qual um mesmo estressor pode ter diferentes efeitos sobre o sistema imunológico (DHABHAR, 2009a; DHABHAR *et al.*, 2012).

As duas vias que conectam o cérebro ao sistema imune, eixo HPA e SAM, contam com a participação de moléculas que têm a capacidade de se comunicar com células do sistema imune (ADER; COHEN; FELTEN, 1995). Quando essas vias são ativadas, concomitantemente, são ativados os receptores de cortisol e de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) presentes nos leucócitos (BLALOCK, 1994 apud DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010). Isso ocorre por meio da presença de fibras nervosas em tecidos linfoides, medula óssea, timo, baço e linfonodos. A partir desses nervos são liberados neurotransmissores que irão expandir ligações neuroimunes por meio da atuação em locais distantes (ACKERMAN; BELLINGER; FELTEN, 1991 apud ADER; COHEN; FELTEN, 1995).

O estresse pode aumentar ou reduzir as defesas do corpo (DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010). Dhabhar (2009a) revisou alguns estudos que indicam aspectos fundamentais no curso dos impactos que o estresse (e os hormônios por ele liberados) tem sobre o sistema imune, são eles: duração; efeitos do estresse na distribuição de leucócitos; consequências das diferenças entre glicocorticóides em concentrações fisiológicas e glicocorticóides em concentrações farmacológicas; efeitos diferenciais entre glicocorticóides endógenos e sintéticos e o tempo de contato com o estressor em relação ao tempo e curso da resposta imunológica.

O impacto da duração do estresse está relacionado com o fato de que, quando experienciado durante a ativação da resposta imune, o estresse agudo pode exacerbar as respostas imunológicas inatas e adaptativas. Já o estresse crônico, pode diminuir função e quantidade de células imunes, suprimindo a imunidade, e/ou aumentando ferramentas que atuam na imunossupressão, como as células T reguladoras (T reg) (DHABHAR, 2009a).

A distribuição de leucócitos tem influência no impacto do estresse, de forma que, durante o estresse agudo, locais ricos em células imunes recebem reforço imunológico, enquanto locais com poucos leucócitos passam por imunossupressão. Já o impacto dos glicocorticóides está interligado com sua concentração e origem, de modo que, os que são sintéticos, ou os endógenos em concentrações farmacológicas, atuam causando imunossupressão. Enquanto o efeito contrário (estimulação do sistema imune), pode ocorrer pela ação dos glicocorticóides endógenos em concentrações fisiológicas (DHABHAR, 2009a).

É importante ainda a relação entre tempo de contato com o estressor e tempo de ativação da resposta imune, visto que, quando o estresse agudo é vivenciado durante o início da ativação do sistema imunológico, um aumento da resposta imune pode ocorrer, enquanto a imunossupressão pode ocorrer quando o estresse é vivenciado na parte final da ativação do sistema imune (DHABHAR, 2009a).

O estresse agudo tem a capacidade de aumentar tanto a resposta imune celular quanto a humoral (SILBERMAN; WALD; GENARO, 2003), sendo que os hormônios do estresse ordenam esse processo por meio da redistribuição de leucócitos que são direcionados para regiões de lesão ou infecção (DHABHAR, 2003). Somado a isso, Dragoş e Tănăsescu (2010) destacaram que moléculas de adesão e quimiotaxia são essenciais no recrutamento de células imunes para locais de inflamação.

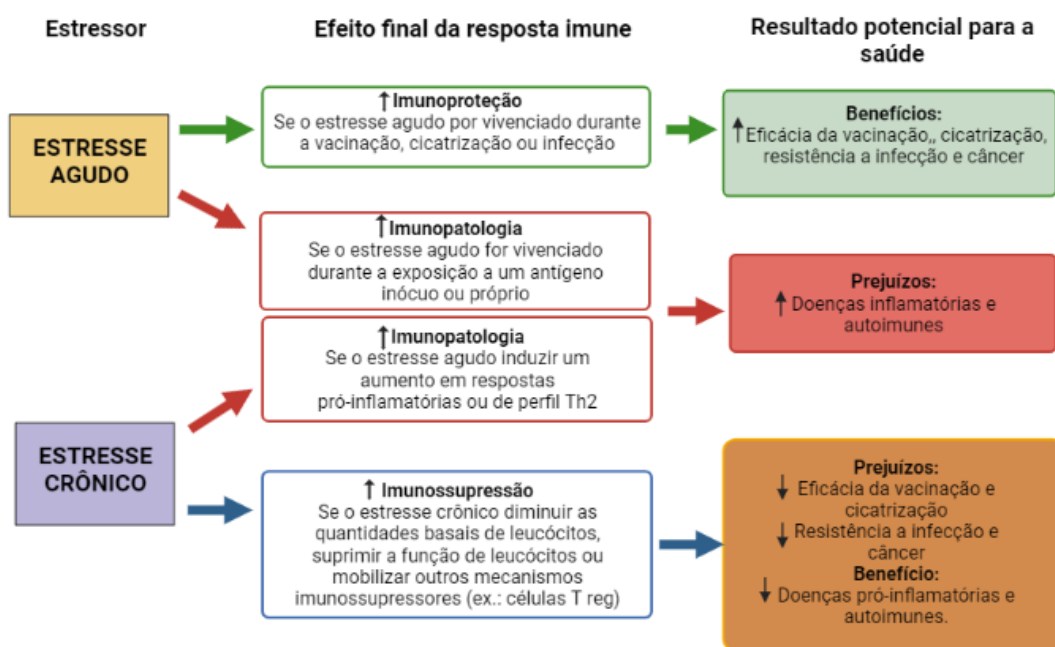
Os efeitos do estresse agudo podem preparar o corpo para responder a ameaças, como infecções; podendo causar alterações em macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, no tráfego de linfócitos e produção de citocinas (DHABHAR, 2014). Isso ocorre devido a ativação do sistema SAM pela estimulação dos receptores adrenérgicos, que são ativados devido o contato com o estressor agudo, causando assim, um aumento da quantidade e função das células com a intenção de reforçar a defesa do corpo (BROSSCHOT *et al.*, 1992; BACHEN *et al.*, 1992). Contudo, a cronicidade do estresse, comprovadamente altera a resposta imune ao estresse agudo, abalando os efeitos protetores conduzidos pelo SNA simpático (PIKE *et al.*, 1997 apud DRAGOŞ; TĂNĂSESCU, 2010).

O estresse de longo prazo suprime as reações de hipersensibilidade do tipo retardada na pele. Foi exposto que essa supressão ocorre devido a redução da mobilidade de leucócitos, do sangue para órgãos e tecidos, induzida pelo estresse

crônico (BASSO *et al.*, 1993 apud DHABHAR, 2003). Em consonância, os experimentos com camundongos feitos por Dhabhar e McEwen (1997) demonstraram que em oposição ao que ocorre no estresse agudo, durante o estresse crônico as células T são desviadas da pele, causando uma diminuição da resposta imune em testes cutâneos.

Dhabhar (2014, p. 193) expôs que “[...] estresse crônico pode suprimir respostas imunes protetoras e/ou exacerbar respostas imunes patológicas”, isso ocorre devido a interação de alguns neurotransmissores, neurohormônios e hormônios da adrenal com receptores localizados na superfície de alguns leucócitos. O papel estimulatório ou inibitório que essas moléculas terão sobre o sistema imunológico definirá o curso da resposta imune (Figura 2) (BLALOCK, 1994; DHABHAR, 2014).

Figura 2: A relação entre estresse, função imunológica e consequências para a saúde.



Created in BioRender.com

Fonte: Adaptado de DHABHAR, 2009 (a).

Figura 2. A relação entre estresse, função imunológica e consequências para a saúde. O estresse agudo pode aumentar as respostas imunoprotetoras em determinadas situações e em outras exacerbar distúrbios pró-inflamatórios e autoimunes. O estresse crônico pode aumentar respostas imunes pró-inflamatórias ou mediadas por citocinas do tipo 2, podendo exacerbar doenças inflamatórias e

autoimunes. No entanto, o estresse crônico é também capaz de causar supressão das respostas imunes e pode diminuir a eficácia da vacinação e cicatrização de feridas, além de diminuir a resistência à infecção e ao câncer.

De modo geral, a imunossupressão pelo estresse crônico leva a diminuição do número de leucócitos e altera suas funções; causa também alteração da atividade das células NK, aceleração da imunossenescência e aumento da susceptibilidade a infecções. A resposta imune contra o câncer e a eficácia da vacinação são reduzidas por influência do estresse crônico e o processo de cicatrização é mais difícil. Mas, vale a pena salientar que existe um efeito benéfico relacionado a essa supressão: as doenças autoimunes podem ser reduzidas (DHABHAR, 2009a, 2014; IRWIN *et al.*, 1994; IRWIN, 2002).

O estresse crônico afeta vários tipos celulares (DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010), isso foi evidenciado por diversos experimentos utilizando animais. Dessa forma, Ben-Eliyahu *et al.* (2000) demonstraram que a atividade citotóxica das células NK é diminuída pelo estresse crônico. Para isso, utilizaram ratos submetidos ao estresse por nado forçado e constataram que a supressão da atividade de NK se deve à liberação de catecolaminas na circulação, especificamente de adrenalina.

As concentrações de adrenalina no corpo são inversamente proporcionais a função de linfócitos, isso ocorre pelo efeito imunossupressor das catecolaminas. Efeito esse, que também é observado nos corticosteróides, que afetam a função e os padrões de circulação de macrófagos e linfócitos (BLACK, 1994 apud REICHE; NUNES; MORIMOTO, 2004).

Linfócitos são afetados de diversas formas pelo estresse, como descreveram os experimentos de Frick *et al.* (2009); eles observaram em seu estudo com camundongos submetidos a estresse de restrição crônica que a proliferação de linfócitos T, induzida por mitógenos, e o número de linfócitos T CD4+ foram reduzidos pelo estresse. Além disso, outros estudos mostraram uma supressão funcional dos linfócitos T durante infecção viral em camundongos e a redução do número de linfócitos T totais em cuidadores familiares de portadores da doença de Alzheimer (SOMMERSHOF *et al.*, 2011; GLASER *et al.*, 1987 apud DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

A produção de citocinas é também afetada pelo estresse (HIMMERICH *et al.*, 2013), aumentando significativamente a produção de IL-1 β e TNF- α (XIANG *et al.*, 2015), citocinas com papel na resposta inflamatória. O aumento de IL-1 β e TNF- α é presente em vários modelos de estresse (MAES, 2001 apud XIANG *et al.*, 2015). Em contraste, a produção de IFN- γ por macrófagos é diminuída (HIMMERICH *et al.*, 2013).

O estresse tem efeito, ainda, sobre a imunização induzida por vacinação. Isso fica claro em diferentes estudos que mostraram que indivíduos que apresentaram mais ansiedade e angústia, também desenvolveram resposta imune mais lenta e fraca à vacinação. As vacinas agem como substitutas para uma resposta a um microrganismo e, como consequência, as pessoas que desenvolveram resposta mais lenta a vacinação, influenciada pelo estresse, também possuem um maior risco de desenvolver doença infecciosa (PLOTKIN, 2001 apud GLASER; KIECOLT-GLASER, 2005). Portanto, o estresse pode causar a desregulação ou supressão da resposta imune por meio da alteração de diversos parâmetros e mecanismos.

4.3.1 Supressão ou desregulação do sistema imunológico pelo estresse crônico

A primeira experiência a comprovar a associação entre estresse e enfraquecimento do sistema imunológico foi realizada pelo microbiologista Louis Pasteur no final do século XIX. Pasteur constatou que galinhas em contato com circunstâncias estressantes eram mais propícias a infecções por bactérias (bacilos de antraz) do que as não expostas ao estresse (Revisado por BAUER, 2002).

Diante disso, diversos trabalhos investigaram o papel do estresse a longo prazo na redução e desregulação da imunidade (DHABHAR, 2014). Sendo que as modificações a longo prazo no sistema imunológico são um dos possíveis meios pelos quais o estresse crônico gera maior susceptibilidade a doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas (WHITESIDE; HERBERMAN, 1994 apud DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

O estresse crônico altera e desregula mecanismos que garantem a homeostase; a expressão “carga alostática” carrega a concepção de que, quando prolongadas, essas alterações são capazes de afetar o equilíbrio homeostático, afetando a saúde do indivíduo (MCEWEN; SEEMAN, 1999 apud DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

Os principais mediadores dessas alterações são as catecolaminas e os glicocorticóides, que em conjunto com fatores como, por exemplo, a duração prolongada do estresse, podem causar imunossupressão, afetando negativamente a quantidade e função de células e substâncias importantes para a resposta imune (DHABHAR, 2009a).

Um dos mecanismos que causam a supressão da imunidade pelo estresse de longo prazo consiste na redução da resposta imune mediada por células. Sabe-se que isso está relacionado com a estimulação do receptor β -2 adrenérgico pela adrenalina, que desencadeia eventos que levam à supressão da imunidade celular (DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

Diante disso, o aumento de glicocorticóides foi relacionado à redução da contagem de leucócitos totais, em um experimento com camundongos; no entanto, a população de neutrófilos, especificamente, não sofreu redução. Modificações também foram notadas na população de linfócitos T, houve diminuição da quantidade dos subgrupos T *helper* (CD4+) e T citotóxico (CD8+), afetando a resposta imune mediada por linfócitos T (SCHWAB, 2005).

Nesse contexto, um estudo mostrou que estudantes de medicina estressados com o período de provas tiveram uma redução na quantidade total de linfócitos T, além dos T auxiliares e T supressores (KIECOLT-GLASER *et al.*, 1986 apud MARKETON; GLASER, 2008), da mesma forma, Glaser *et al.* (1987 apud MARKETON; GLASER, 2008, p. 20) mostraram que houve “[...] uma diminuição da proliferação de células T de memória em resposta a peptídeos do vírus Epstein-Barr em estudantes sob estresse de exames comparado a medidas de um mês antes”; ainda, de acordo com Glasser e Kiecolt-Glaser (1997), cuidadores de pacientes com demência também tiveram a proliferação de células T de memória diminuída em resposta a antígenos do vírus HSV-1, quando comparados a controles.

Uma das grandes alterações causadas pelo estresse crônico é a mudança no perfil de resposta imune. Segundo Elenkov *et al.* (1996), a administração de catecolaminas *in vitro* provocaram o aumento de IL-10, citocina secretada pelas células T reguladoras e que tem papel na inibição de outros elementos do sistema imune. Somado a isso, as catecolaminas suprimiram a síntese de IL-12, secretada por fagócitos e com função de estimular a resposta imune celular; o que pode levar a mudança do tipo de resposta das células T *helper* CD4+, passando do perfil Th1 (mediada por células) para Th2 (mediada pela produção de anticorpos) (ELENKOV *et al.*, 1996; VARELLA; FORTE, 2001).

Em consonância, o estresse de contenção (estressor crônico) suprimiu a secreção das citocinas do tipo Th1 (SAUL *et al.*, 2005). Além disso, causou o aumento das células T reguladoras, provocando o aumento da susceptibilidade ao câncer de pele em camundongos. Da mesma forma, o equilíbrio de citocinas do tipo Th1 para o tipo Th2 foi alterado pelo estresse relacionado a exames acadêmicos em estudantes de medicina, juntamente com o padrão de produção de citocinas, causando a diminuição de IFN- γ e aumento de IL-10 (MARSHALL *et al.*, 1998).

A produção de citocinas e mediadores inflamatórios é comumente afetada pela ação dos corticosteróides e pela duração do estresse (REICHE; NUNES; MORIMOTO, 2004; HIMMERICH *et al.*, 2013). Em um estudo utilizando ratos expostos a estresse agudo (por natação forçada) e ratos expostos a estresse crônico (por contenção crônica), Himmerich *et al.* (2013) demonstraram que a duração e tipo de estressor podem ter diferentes efeitos sobre as concentrações plasmáticas de citocinas, de forma que o estresse por natação forçada provocou aumento de IL-2. Ambos os tipos de estresse, agudo e crônico, elevaram IL-4, IL-6, IL-10 e TNF- α e apenas o estresse por restrição crônica reduziu os níveis de IFN- γ . Já Frick *et al.* (2009), demonstraram que houve uma diminuição da produção de TNF- α e IFN- γ em ratos submetidos ao estresse de restrição crônica.

A mudança de perfil de secreção de citocinas de Th1 para Th2 causada pelo estresse crônico pode também aumentar a persistência de infecções por bactérias como *Helicobacter pylori* e *Mycobacterium tuberculosis*, considerando que esses microrganismos estimulam, sobretudo, a resposta imune mediada por células. O

mesmo acontece com a suscetibilidade a infecções virais (CHROUSOS, 2009; COHEN *et al.*, 2007).

Importantes aspectos celulares da imunidade são afetados pelo estresse crônico, como a já citada diminuição de células T e a função das células *Natural Killer*. Diante disso, Esterling, Kiecolt-Glaser e Glaser (1996) mostraram que a atividade citotóxica das células NK, assim como a resposta dessas células à citocinas, são reduzidas pelos estressores crônicos. Assim, a capacidade que as células NK possuem de eliminar células infectadas ou células tumorais é afetada. Isso implica em maior possibilidade de avanço de doenças autoimunes, neoplasias e infecções virais (DRAGOȘ; TĂNĂSESCU, 2010).

A resposta psicológica e fisiológica a um evento estressor agudo tem alterações quando há exposição prévia ao estresse crônico; nesse sentido, Pike *et al.* (1997) expuseram que quando pessoas cronicamente estressadas experimentaram um evento estressor psicológico agudo, um pico de reação do sistema SAM ocorreu de maneira exagerada, somado ainda à diminuição da função das células NK.

A função das células NK foi também analisada por Cohen *et al.* (2007), que utilizaram o desemprego como modelo de estresse crônico e verificaram que quando comparados com indivíduos empregados, os desempregados tinham a função das células NK reduzidas. As células NK desses indivíduos apresentaram ainda uma redução da capacidade de eliminar células-alvo tumorais quando comparadas com as do grupo de sujeitos empregados durante o período do estudo (4 meses).

A supressão de atividade citotóxica das células NK se dá, principalmente, pelas catecolaminas, que interferem também na produção de IFN- γ por essas células; e, devido ao importante papel que elas possuem na eliminação de células tumorais, a susceptibilidade à metástase é aumentada. Também como consequência, a redução da função citotóxica de células NK diminui a resposta imune a infecções virais (BEN-ELIYAHU *et al.*, 2000).

Estudos demonstraram que os níveis de infecção por rinovírus e infecções respiratórias superiores aumentaram em indivíduos com altos níveis de estresse (KEENEY *et al.*, 2006 apud RAY; GULATI; RAI, 2017). Dados como esses sugerem

uma possibilidade de caminho pelo qual o estresse crônico, por meio de alterações na imunidade celular, pode aumentar a chance de adoecer (COHEN *et al.*, 2007).

Discute-se também o impacto do estresse de longo prazo na imunidade humoral, que pode ser afetada pela redução de produção de anticorpos. Bosch *et al.* (2002) analisaram diversos estudos sobre imunidade e estresse relacionados a exames acadêmicos e descreveram que os estudos analisados usavam como parâmetro de avaliação da função imune a quantidade de imunoglobulina A secretora (S-IgA), presente na saliva, a fim de descobrir qual a influência dos estressores sobre ela.

Nessa análise, Bosch *et al.* (2002) notaram que os estudos em que as amostras de saliva foram coletadas em algum momento durante o período estendido de exames (ou seja, estresse crônico), e não em períodos próximos a uma única prova (estresse agudo), estavam associados a diminuição de S-IgA. Dessa forma, entende-se que o S-IgA, dentre outros marcadores, pode representar a redução da resposta imune por estresse a longo prazo.

Para analisar a relação entre produção de anticorpos, imunização e estresse, estudos foram realizados com humanos usando vacinas contra vírus respiratórios. A resposta à vacina contra o vírus Influenza foi reduzida em pessoas que vivenciavam estresse crônico por cuidarem de cônjuge com demência, quando comparadas com grupo controle de não cuidadores (VEDHARA *et al.*, 1999), e em pais de crianças com deficiência (GALLAGHER *et al.*, 2009); o mesmo ocorreu com indivíduos submetidos a estresse psicológico no período seguinte à vacinação contra o vírus Influenza. A produção de anticorpos foi mais lenta no grupo considerado de alto-estresse e se manteve assim pelos 4 meses de acompanhamento do estudo. A resposta à vacinação conta com as respostas imune celular e humoral, e ambas são afetadas pelo estresse (MILLER *et al.*, 2004).

Estudos mostraram que não só a produção de anticorpos e as respostas mediadas por células T induzidas pelas vacinas antivirais são afetadas pelo estresse crônico (MILLER *et al.*, 2004; GLASER *et al.*, 1992), como também a produção de anticorpos estimulada por vacina bacteriana pneumocócica, que se mostrou reduzida entre 3 e 6 meses após a vacinação em cuidadores cônjuges de pacientes com demência (GLASSER *et al.*, 2000).

Diante disso, esses diversos mecanismos do estresse crônico certamente contribuem para a suscetibilidade a doenças. A literatura propõe que a conexão estabelecida entre o estresse e o estágio de progressão e mortes ligadas ao câncer podem ser reflexo da diminuição da atividade de células NK e linfócitos T citotóxicos (ZUARDI, 2010), assim como a maior susceptibilidade a infecções virais (KEENEY *et al.*, 2006; COHEN; TYRRELL; SMITH, 1991). Os diversos impactos citados, gerados pela desregulação da resposta imune pelo estresse crônico, culminam para a susceptibilidade a agentes infecciosos (Revisado por GLASER; KIECOLT-GLASER, 2005).

4.3.2 Mecanismo do estresse crônico no sistema imunológico e ação dos neurotransmissores e hormônios

A literatura aponta a existência de múltiplas interações entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, apresentando uma ampla investigação na modulação do sistema imune pelo sistema nervoso central (SNC) (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

Os indícios dessas interações originaram-se das observações acerca da alteração das funções imunes *in vivo* e *in vitro* por alguns neurotransmissores (noradrenalina, serotonina, dopamina e acetilcolina); neuropeptídeos (encefalinas, substância P, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), fator liberador de corticotrofina (CRF) e neuropeptídeo Y); neuro-hormônios (hormônio de crescimento (hGH) e prolactina (PRL); e hormônios da adrenal (corticosteróides e adrenalina). Os receptores destas moléculas estão expressos nos linfócitos e macrófagos (REICHE; NUNES; MORIMOTO, 2005).

Diversas variações hormonais estão presentes durante o estresse, preparando o organismo para reagir ao desequilíbrio causado pelos agentes estressores (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009). Segundo Sapolsky, Romero e Munck (2000, p. 56), dentre essas variações encontram-se:

Aumento da secreção das catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo; liberação pelo hipotálamo do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) na circulação e, cerca de 10 segundos depois, aumento da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária; redução da liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) do hipotálamo e das gonadotrofinas da glândula pituitária; e, aumento da secreção de

prolactina e de hormônio de crescimento (GH) pela glândula pituitária; e aumento da secreção de glucagon pelo pâncreas. Posteriormente, de modo tardio, ocorre o aumento dos glicocorticóides e a diminuição dos hormônios gonadais.

Dois sistemas, com ações complementares em todo o organismo, estão envolvidos na resposta ao estresse, o sistema simpático-adrenal-medular (SAM) e o hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (ZUARDI, 2010; MCEWEN, 2019 apud O'CONNOR; THAYER; VEDHARA, 2021).

O sistema SAM atua de forma imediata, sendo responsável por respostas instantâneas, pois os sistemas simpático e parassimpático, divisões do sistema nervoso autônomo (SNA), desencadeiam rápidas alterações por intermédio da inervação dos órgãos alvos; como, por exemplo, com a inervação simpática que é capaz de elevar a frequência cardíaca e pressão arterial, em segundos, por meio da secreção de noradrenalina nas terminações dos nervos simpáticos e secreção de adrenalina pelo estímulo simpático das células da medula adrenal. Além disso, também, em segundos, a excitação do SNA pode ser reduzida por conta do reflexo parassimpático, gerando respostas que duram períodos curtos (ZUARDI, 2010).

Em contrapartida, o eixo HPA, um dos principais responsáveis pela regulação homeostática e regulação do sistema imune, que também é ativado pelo estresse, possui um mecanismo lento quando comparado com os mecanismos de transmissão de sinapse do SNA. Deste modo, os glicocorticóides, acompanhando o ciclo circadiano, são secretados de forma pulsátil com posterior explosão secretória, sendo esta última o reflexo da exposição ao estresse (ZUARDI, 2010).

Quando o cérebro percebe uma ameaça, a amígdala e em seguida o hipotálamo ativam o sistema nervoso autônomo para sinalizar as glândulas suprarrenais, provocando a secreção de noradrenalina, sendo esta a resposta simpática à percepção de perigo. Concomitantemente, a medula adrenal libera adrenalina, que é transportada pelo sangue para induzir o corpo a responder. Em conjunto, adrenalina e noradrenalina provocam o que é conhecido como “resposta de luta ou fuga”, gerada pelo sistema-adrenal-medular (ZUARDI, 2010; MCEWEN, 2019 apud O'CONNOR; THAYER; VEDHARA, 2021).

Somado a isso, o eixo HPA, que também comunica o sistema nervoso com o sistema endócrino, será ativado (Figura 3). Frente a uma situação estressante, o hipotálamo libera o fator de liberação de corticotrofina (CRF), que é transportado para a glândula pituitária, estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Pela corrente sanguínea, o ACTH chega ao córtex adrenal, onde estimulará síntese e liberação de glicocorticóides, como o cortisol em humanos e corticosterona na maioria dos roedores (PALMA *et al.*, 2007; ZUARDI, 2010; MCEWEN, 2019 apud O'CONNOR; THAYER; VEDHARA, 2021).

Figura 3: Ativação do eixo HPA

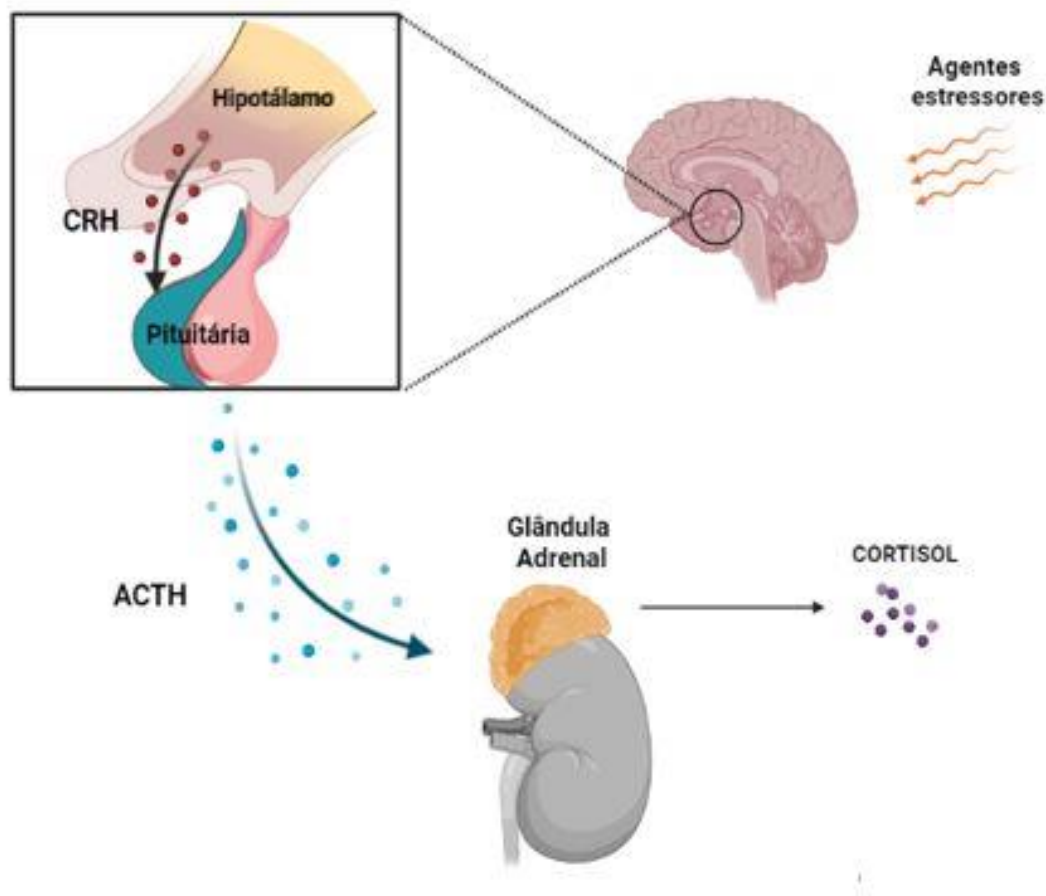


Figura 3. Ativação do eixo HPA. O estímulo de agentes estressores provoca a liberação do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo (CRH); na pituitária o CRH estimula a liberação de ACTH, que é transportado no sangue até o córtex da glândula adrenal, onde estimula a síntese e secreção de glicocorticóides, como o cortisol. O eixo HPA é ativado pelo estresse e inibido pelos glicocorticóides.

Quando liberado, o cortisol irá provocar a liberação de glicose armazenada como glicogênio no fígado e no músculo, para que essa possa ser utilizada para gerar energia para os músculos e para o cérebro, sendo esta uma das diversas funções que

o cortisol possui (PALMA *et al.*, 2007; MCEWEN, 2019 apud O'CONNOR; THAYER; VEDHARA, 2021). Ademais, o cortisol interfere reduzindo a proliferação de linfócitos, prejudica a comunicação entre os linfócitos, inibe a migração de granulócitos e a produção de anticorpos. Durante o estresse e a depressão clínica, os níveis de glicocorticóides no sangue aumentam devido a ativação do eixo HPA, sendo que quando secretado, o cortisol possui uma latência de dezenas de minutos (Revisado por BAUER, 2002; ZUARDI, 2010).

Essa elevação dos níveis de glicocorticóides, especificamente o cortisol que é conhecido como “hormônio do estresse”, fundamenta a imunossupressão associada ao estresse. E, quando a exposição ao estresse vigora por longos períodos, os níveis elevados de glicocorticóides são mantidos, propiciando a ocorrência de doenças infecciosas; e considerando a diminuição da destruição de células tumorais, a imunossupressão também propicia o surgimento do câncer e, conseqüente, disseminação das células tumorais (ZUARDI, 2010).

5 CONCLUSÃO

No estresse crônico características como intensidade e natureza do estresse interferem diretamente na resposta fisiológica ao estímulo estressor, determinando se o efeito final será, por exemplo, a imunossupressão; e quais as consequências que o estresse terá sobre o indivíduo. Em síntese, a redução da resposta imune pelo estresse crônico decorre de uma série de alterações em mecanismos importantes para o curso da resposta. Essas modificações são atribuídas a ativação do eixo hipotálamo pituitária adrenal (HPA) e sistema simpato adrenal medular (SAM) que atuam em conjunto, aumentando a secreção de glicocorticóides e catecolaminas.

O estresse crônico, pode afetar a função e quantidade de células do sistema imunológico, sendo que se destacam na literatura as alterações na quantidade total de linfócitos T, apresentando como consequência a supressão da imunidade e/ou estimulando os mecanismos que atuam na imunossupressão. Dessa maneira, as funções dos leucócitos são alteradas e o número total é reduzido, e associado a interferência das catecolaminas, a atividade citotóxica das células *natural killers* (NK) também é diminuída.

Diante da diversidade de estímulos estressores e complexa associação do estresse crônico com as respostas imunes, o tema em questão tem sido alvo de interesse de diversas pesquisas, pois é evidente a prejudicialidade da extensão do estresse e as inúmeras alterações orgânicas. Estudos aprofundados sobre os mecanismos aqui descritos poderão ser capazes de auxiliar na redução do impacto que o estresse crônico tem sobre o agravamento de neoplasias, suscetibilidade a infecções e resposta à vacinação.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K. **Imunologia básica**. Elsevier Brasil, 2007. *E-book*.
- ABBAS, Abul K. **Imunologia básica**. Elsevier Brasil, 2019. *E-book*.
- ABBAS, Abul K. **Imunologia Celular e Molecular**. 7a ed. Elsevier Brasil, 2012. *E-book*.
- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Básica: Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. Grupo GEN, 2021. *E-book*.
- ADER, R. **Psychoneuroimmunology**. 4^a ed. Academic Press, 2006.
- ADER, R.; COHEN, N.; FELTEN, D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. **Lancet**. London, England. v. 345, n. 8942, p. 99–103, jan. 1995.
- BACHEN, E. A. *et al.* Lymphocyte subset and cellular immune responses to a brief experimental stressor. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 673–679, dec. 1992.
- BAUER, M. Estresse: Como ele afeta as defesas do corpo. **Ciência hoje**, [s. l.], v. 30, n.179, 2002.
- BEN-ELIYAHU, S. *et al.* Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and β -adrenoceptors. **Neuroimmunomodulation**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 154-164, 2000.
- BLALOCK, J. E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. **Immunology Today**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 504–511, nov. 1994.
- BOSCH, J. A. *et al.* Academic examinations and immunity: academic stress or examination stress? **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 625–626, aug. 2004.
- BOSCH, J. A. *et al.* Stress and secretory immunity. **International Review of Neurobiology**, [s. l.], v. 52, p. 213–253, 2002.
- BOWERS, S. L. *et al.* Stressor-specific alterations in corticosterone and immune responses in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 1, p. 105–113, 1 jan. 2008.
- BROSSCHOT, J. F. *et al.* Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells. **Psychosomatic Medicine**, Utrecht, The Netherlands. v. 54, n. 4, p. 394–406, aug. 1992.
- BROWN, D. H.; ZWILLING, B. S. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially affects the anti-mycobacterial activity of macrophages from BCG-resistant and susceptible mice. **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 181–187, sep. 1994.

CHROUSOS, G. P. Stress and disorders of the stress system. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 374–381, jul. 2009.

COHEN, F. *et al.* Immune function declines with unemployment and recovers after stressor termination. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 225–234, abr. 2007.

COHEN, S.; TYRRELL, D. A. J.; SMITH, A. P. Psychological Stress and Susceptibility to the Common Cold. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 325, n. 9, p. 606–612, aug. 1991.

COICO, R.; BENJAMINI, E.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 4. ed., 2010. *E-book*.

DAI, S. *et al.* Chronic Stress Promotes Cancer Development. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 10, p. 1492, aug. 2020.

DHABHAR, F. S. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations. **Psychoneuroimmunology**, [s. l.], 2001.

DHABHAR, F. S. Effects of Psychological Stress on Skin Immune Function: Implications for Immunoprotection Versus Immunopathology. *Neuroimmunology of the Skin*. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, [s. l.], p. 113–123, 2009 (b).

DHABHAR, F. S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. **Immunologic Research**, New York, v. 58, n. 2–3, p. 193–210, may. 2014.

DHABHAR, F. S. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. **Neuroimmunomodulation**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 300–317, 2009 (a).

DHABHAR, F. S. *et al.* Stress-Induced Redistribution of Immune Cells - From Barracks To Boulevards To Battlefields: A Tale Of Three Hormones - Curt Richter Award Winner. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1345–1368, sep. 2012.

DHABHAR, F. S. Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 992, p. 205–217, may. 2003.

DHABHAR, F. S. Stress-induced augmentation of immune function: The role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 785–798, dec. 2002.

DHABHAR, F. S.; MCEWEN, B. S. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 286–306, dec. 1997.

DHABHAR, F. S. *et al.* Stress-induced redistribution of immune cells - From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones—Curt Richter Award Winner. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 1345–1368, 2012.

DRAGOȘ, D.; TĂNĂSESCU, M. D. The effect of stress on the defense systems. **Journal of Medicine and Life**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 10–18, mar. 2010.

ELENKOV, I. J. *et al.* Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. **Proceedings of the Association of American Physicians**, [s. l.], v. 108, n. 5, p. 374–381, sep. 1996.

ELENKOV, I. J. *et al.* The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 595–638, dez. 2000.

ESTERLING, B. A.; KIECOLT-GLASER, J. K.; GLASER, R. Psychosocial modulation of cytokine-induced natural killer cell activity in older adults. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 264–272, jun. 1996.

FACCINI, A. M. *et al.* INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA IMUNIDADE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 15, n. 3, p. 64–71, 21 dez. 2020.

FRANÇA, A. C. L.; RODRIGUES, A. R. L. **Estresse e Trabalho**: Uma abordagem psicossomática, 4a. ed. São Paulo, Atlas, 2005.

FRICK, L. R. *et al.* Chronic restraint stress impairs T-cell immunity and promotes tumor progression in mice. **Stress**. Amsterdam, Netherlands, v. 12, n. 2, p. 134–143, mar. 2009.

GALLAGHER, S. *et al.* Parental caregivers of children with developmental disabilities mount a poor antibody response to pneumococcal vaccination. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 23, n. 3, p. 338–346, 1 mar. 2009.

GLASER, R. *et al.* Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 804–807, dec. 2000.

GLASER, R. *et al.* Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 22–29, feb. 1992.

GLASER, R.; KIECOLT-GLASER, J. K. Chronic stress modulates the virus-specific immune response to latent herpes simplex virus type 1. **Annals of Behavioral Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 78–82, 1997.

GLASER, R.; KIECOLT-GLASER, J. K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. **Nature Reviews. Immunology**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 243–251, mar. 2005.

HIMMERICH, H. *et al.* Stress-induced cytokine changes in rats. **European Cytokine Network**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 97–103, jun. 2013.

IACOPONI, E. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**: Diretrizes Diagnósticas e de Tratamento para Transtornos Mentais em Cuidados Primários. **Brazilian Journal of Psychiatry**, Porto Alegre, v. 21, p. 132–132, jun. 1999.

IRWIN, M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 503–512, 1 oct. 2002.

IRWIN, M. *et al.* Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 493–498, dec. 1994.

IWAKABE, K. *et al.* The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. **Immunology Letters**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 39–43, may. 1998.

JACKSON, M. The stress of life: a modern complaint? **Lancet**. London, England, v. 383, n. 9914, p. 300–301, 25 jan. 2014.

KEENEY, A. *et al.* Differential Effects of Acute and Chronic Social Defeat Stress on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function and Hippocampal Serotonin Release in Mice. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 18, n. 5, p. 330–338, may. 2006.

LIPP, M. E. N.. Pesquisas sobre stress no Brasil: Saúde, ocupações e grupos de risco. **Papirus**, Campinas, São Paulo, 1996.

MALE, David *et al.* **Imunologia**. Elsevier Brasil, 2014. *E-book*.

MARGIS, R. *et al.* Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 25, p. 65–74, abr. 2003.

MARKETON, J. I. W.; GLASER, R. Stress hormones and immune function. **Cellular Immunology**, v. 252, n. 1–2, p. 16–26, abr. 2008.

MARQUES-DEAK, A.; STERNBERG, E. Psiconeuroimunologia: a relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 26, p. 143–144, set. 2004.

MARSHALL, G. D. *et al.* Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 297–307, dez. 1998.

MCCOMB, S., Thiriot, A., Akache, B., Krishnan, L., & Stark, F.. **Introduction to the Immune System**. Immunoproteomics, Clifton, NJ, p. 1–24, 2019.

MCEWEN, B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. **Chronic Stress**, Thousand Oaks, California, v. 1, p. 1-17, 10 apr. 2017.

MCEWEN, B. S. What Is the Confusion With Cortisol? **Chronic Stress**, Thousand Oaks, California, v. 3, dec. 2019.

MCEWEN, B. S.; SEEMAN, T. Protective and damaging effects of mediators of stress: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 896, p. 30–47, 1999.

MILLER, G. E. *et al.* Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body? **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 215–223, apr. 2004.

MOYNIHAN, J. A. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 17, n. 1, Supplement, p. 11–16, feb. 2003.

MUNCK, A.; GUYRE, P. M.; HOLBROOK, N. J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 25–44, 1984.

MURPHY, Kenneth. **Imunologia de Janeway**. 8ª. Artmed, Porto Alegre, 2014. E-book.

NICHOLSON, L. B. The immune system. **Essays in Biochemistry**, London, v. 60, n. 3, p. 275–301, 31 oct. 2016.

O'CONNOR, D. B.; THAYER, J. F.; VEDHARA, K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. **Annual Review of Psychology**, [s. l.], v. 72, n. 1, p. 663–688, jan. 2021.

O'CONNOR, D. B.; THAYER, J. F.; VEDHARA, K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. **Annual Review of Psychology**, v. 72, p. 663–688, 4 jan. 2021.

PAGLIARONE, A. C.; SFORCIN, J. M. Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. **Biosaúde**. Londrina, 2009, v. 11, n. 1, p. 57-90, jan./jun. 2009.

PALMA, B. D. *et al.* Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. **Braz. J. Psychiatry**, São Paulo, v. 29, p. 33–38, 2007.

PIKE, J. L. *et al.* Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsivity to an acute psychological stressor in humans. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 447–457, aug. 1997.

RAY, A.; GULATI, K.; RAI, N. Stress, Anxiety, and Immunomodulation: A Pharmacological Analysis. In: LITWACK, G. **Vitamins and Hormones**. Anxiety. [s.l.] Academic Press. v. 103 p. 1–25, 2017.

REICHE, E. M. V. NUNES, S. O. V.; MORIMOTO, H. K. Disfunções no sistema imune induzidas pelo estresse e depressão: implicações no desenvolvimento e progressão do câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 1, n. 5, p. 19-28, 2005.

REICHE, E. M. V.; NUNES, S. O. V.; MORIMOTO, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer. **The Lancet oncology**, London, v. 5, n. 10, p. 617-625, 2004.

SANDI, C.; HALLER, J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. **Nature Reviews**. Neuroscience, [s.l.] v. 16, n. 5, p. 290–304, may. 2015.

SAPOLSKY, R. M. (1998). **Why zebras don't get ulcers: An updated guide to stress, stress-related disease, and coping**. 2. ed. New York, Freeman, 1998.

SAPOLSKY, R.M.; ROMERO, L. M.; MUNCK, A. U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. **Endocrine reviews**, v. 21, n. 1, p. 55-89, 2000.

SARAIVA, L. H. G. *et al.* Mecanismos De Resposta Ao Estresse Crônico. **Anais Simpact**, v. 7, n. 1, 2 jun. 2017.

SAUL, A. N. *et al.* Chronic stress and susceptibility to skin cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, [s.l.] v. 97, n. 23, p. 1760–1767, dec. 2005.

SCHWAB, C. L. *et al.* Modeling and predicting stress-induced immunosuppression in mice using blood parameters. **Toxicological Sciences**, [s.l.] v. 83, n. 1, p. 101-113, 2005.

SEGERSTROM, S. C.; MILLER, G. E. **Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry**. Psychological bulletin, [s.l.] v. 130, n. 4, p. 601–630, jul. 2004.

SELYE, H. The General-Adaptation-Syndrome. **Annual Review of Medicine**, [s.l.] v. 2, p. 327–342, 1951.

SILBERMAN, D. M.; WALD, M. R.; GENARO, A. M. Acute and chronic stress exert opposing effects on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity. **Journal of Neuroimmunology**, [s.l.] v. 144, n. 1–2, p. 53–60, nov. 2003.

SILVA, R. M.; GUIDO, L. A.; GOULART, C. T. Evolução Histórica do Conceito de estresse. **Rev. Cient. Sena Aires**, [s.l.] v. 7, p. 148–56, 2018.

SOMMERSHOF, A. *et al.* Attenuation of the cytotoxic T lymphocyte response to lymphocytic choriomeningitis virus in mice subjected to chronic social stress. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s.l.] v. 25, n. 2, p. 340–348, feb. 2011.

VALLE, L. L. R. *et al.* **Estresse e distúrbios do sono no desempenho de professores: saúde mental no trabalho**. 2011. (Tese de Doutorado em Psicologia) Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

VARELLA, P.; FORTE, W. Citokines: a review. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, [s.l.] v. 24, p. 146–154, 2001.

VEDHARA, K. *et al.* Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. **Lancet**, London, England. v. 353, n. 9153, p. 627–631, feb. 1999.

WEBSTER MARKETON, J. I.; GLASER, R. Stress hormones and immune function. **Cellular Immunology**, Neuroendocrine Regulation of Immune Function. [s.l.] v. 252, n. 1, p. 16–26, jan. 2008.

WING, K.; SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. **Nature Immunology**, v. 11, n. 1, p. 7–13, jan. 2010.

XIANG, Y. *et al.* The Role of Toll-Like Receptor 9 in Chronic Stress-Induced Apoptosis in Macrophage. **Plos one**, [s.l.] v. 10, n. 4, p. 1-14, apr. 2015.

YARIBEYGI, H. *et al.* The impact of stress on body function: A review. **Excli journal**, [s.l.] v. 16, p. 1057-1072, 2017.

ZUARDI, A. W. **Fisiologia do estresse e sua influência na saúde**. USP, Departamento de Neurociência e ciência do comportamento, São Paulo, 2010.