



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE  
JOAQUIM VENÂNCIO

**Mariana Rodrigues de Sousa Lopes**

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO SISTEMA IMUNE: AUMENTO DE MANIFESTAÇÕES  
FISIOPATOLÓGICAS GERAIS DECORRENTES DA IMUNODEPRESSÃO CAUSADA POR ESTRESSE.**

**Rio de Janeiro**

**2022**

**Mariana Rodrigues de Sousa Lopes**

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO SISTEMA IMUNE: AUMENTO DE MANIFESTAÇÕES  
FISIOPATOLÓGICAS GERAIS DECORRENTES DA IMUNODEPRESSÃO CAUSADA POR ESTRESSE.**

Monografia apresentado à Escola Politécnica de  
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz  
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para  
aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Daniel Santos Souza

Coorientador(a): Flávia Coelho Ribeiro

**Rio de Janeiro**

**2022**

**Mariana Rodrigues de Sousa Lopes**

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NO SISTEMA IMUNE: AUMENTO DE MANIFESTAÇÕES  
FISIOPATOLÓGICAS GERAIS DECORRENTES DA IMUNODEPRESSÃO CAUSADA POR ESTRESSE.**

Projeto de Monografia apresentado como requisito  
parcial para aprovação no Curso Técnico em  
Análises Clínicas

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

[Nome do/a Professor/a Orientador/a]  
EPSJV/FIOCRUZ

---

[Nome do/a Professor/a Convidado/a]  
[Instituição do convidado]

---

[Nome do/a Professor/a Convidado/a]  
[Instituição do convidado]

Rio de Janeiro  
2022

*Dedico esse trabalho a  
Meus pais, que fizeram todo o possível para que eu  
conseguisse finalizá-lo.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e pela formação que foram essenciais na construção de quem eu sou.

Agradeço ao meu orientador, com quem compartilhei ideias e construções.

Agradeço a minha co-orientadora que foi vital para a construção do meu trabalho, me presenteando com dicas valiosas.

Agradeço a meus pais e a toda a minha família por terem estado ao meu lado nos momentos bons e por me ajudarem a superar os maus momentos.

Agradeço às minhas amigas Ana Beatriz, Ana Carolina e Giovanna por todos os conselhos, piadas e momentos leves que ajudaram a manter a saúde mental,

Agradeço à todos que não me permitiram desanimar e me ajudaram a enxergar beleza mesmo durante os tempos mais difíceis, a vocês toda minha gratidão.

*“Por vezes sentimos  
que aquilo que  
fazemos não é senão  
uma gota de água no  
mar. Mas o mar seria  
menor se lhe faltasse  
uma gota”. (Madre  
Teresa de Calcuta)*

## RESUMO

O estresse pode ser definido como um estado no qual ocorrem diversas manifestações fisiológicas provocando um estado de luta e fuga que visa reestabelecer a homeostase do organismo. O estresse acomete a maior parte da população mundial por diversos motivos. Estes eventos estressores causam uma cascata de efeitos fisiológicos que interferem no funcionamento do sistema imunológico, endócrino e nervoso. O objetivo desta monografia é estudar as implicações que o estresse pode causar no sistema imune e compreender o aumento de manifestações fisiopatológicas gerais decorrentes do estresse.

Esta monografia irá abordar as influências do estresse no sistema imune, tal como as alterações que podem resultar no surgimento de manifestações fisiopatológicas gerais. Os resultados apontam para interações no sistema imunológico causadas pelo estresse, que a partir de sua influência, torna o organismo suscetível a diversas doenças e ao câncer.

**Palavras-chave:** Estresse; Cortisol; Sistema imunitário

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>25</b>
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>34</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>

## INTRODUÇÃO

O estresse pode ser definido como uma ameaça antecipada ou real a homeostase do organismo, que provoca reações fisiológicas que visam restabelecer o estado de equilíbrio do organismo (Zuardi, 2010). As reações do corpo frente ao estresse envolvem diversos sistemas como o nervoso, endócrino e imune. A percepção da risco se dá pois o organismo passa a apresentar estímulos interoceptivos, ou seja, os recebidos pelos receptores internos do indivíduo como mudanças no volume de sangue, e, estímulos exteroceptivos, que são percebidos pelos receptores externos ao corpo como cheiro de um predador, por exemplo. A resposta imediata ao estresse envolve ainda reações como adaptação de comportamento, agressividade, estado de alerta e vigilância em conjunto com inibição de funções vegetativas, que nada mais são do que funções promovidas pelo sistema nervoso autônomo e não dependem da vontade do indivíduo. Sendo assim, as funções vegetativas envolvidas são diminuição do apetite, inibição de desejos sexuais, reprodução e crescimento. Há também redirecionamento de oxigênio e nutrientes para órgãos e tecidos que necessitam de mais energia quando expostos a estresse, tal como cérebro e coração (Black, 1994).

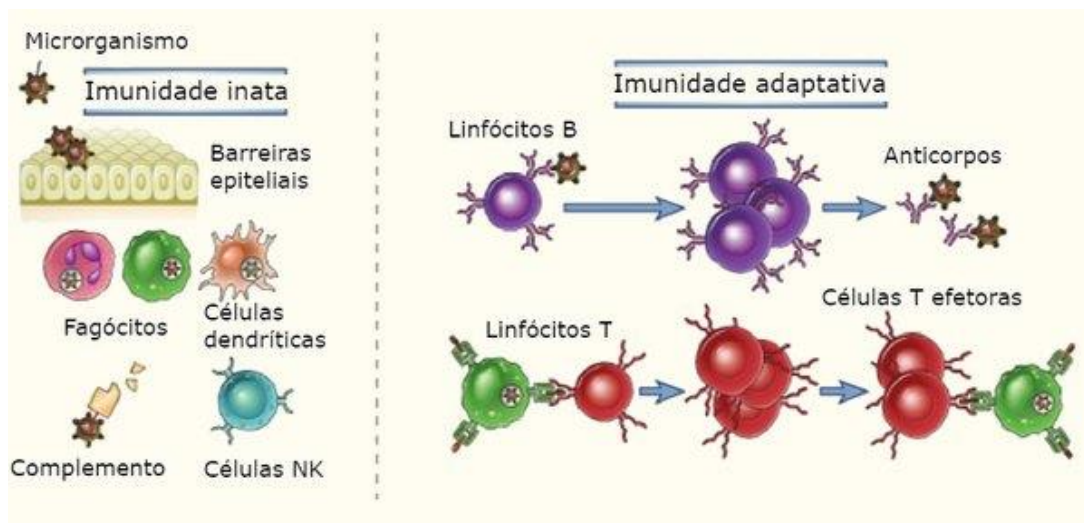
É inegável que, atualmente, o estresse está presente na vida da maioria da população mundial. Muitas são as possíveis causas para o surgimento do estresse, como a precariedade dos serviços públicos, violência, insalubridade no local de trabalho, situações como falar em público e etc... Estas situações estressantes causam uma cascata de efeitos fisiológicos que estimulam o indivíduo a agir em prol de sua sobrevivência. Hans Selye (1907-1982), um endocrinologista nascido na Áustria-Hungria foi o primeiro a associar o termo “stress” a definição de estresse fisiológico. Por este fato, ele é considerado o pai do estresse desde 1907. Entretanto, anteriormente este termo já era utilizado na física para referir-se à força que provoca alguma danificação em um material. A pesquisa de Hans foi realizada em ratos e foi denominada Síndrome Geral de Adaptação. O fisiologista tinha como objetivo averiguar novos hormônios na placenta. Sendo assim, injetou uma porção destas em ratos, e, para sua surpresa, tanto o grupo de ratos que receberam placebo quanto o grupo que efetivamente recebeu o extrato de placenta apresentaram diversas reações fisiológicas semelhantes. A hipótese formulada neste caso indicava então que aquele conjunto de respostas do organismo dos ratos não se deu por conta do extrato de placenta e sim por conta da injeção administrada em todos eles. A nova condição

descoberta foi chamada por Selye de Síndrome de Adaptação Geral e as consequências no organismo dos animais foram: úlceras gástricas, diminuição nos nódulos linfáticos, timo e baço e hipertrofia das glândulas adrenais (Zuardi, 2010).

O estresse pode ser dividido em dois subtipos: o eustresse (considerado como positivo) e o distresse (estresse que causa danos, negativo). A compreensão de que o estresse é sempre negativo e que em todos os casos traz danos ao corpo é equivocada. Deve-se compreender o estresse como um conjunto de reações do corpo que preparam para a luta ou fuga, que tiram o corpo da inércia (eustresse), dando a oportunidade de o indivíduo garantir a sua sobrevivência em meio a uma situação de perigo, por exemplo. Todavia, ao se tornar duradouro e frequente, desbalanceando constantemente a homeostase do organismo causa imunodepressão (distresse) o qual acarreta manifestações fisiopatológicas (Candeira, 2002).

O sistema imune é composto por uma complexa rede de órgãos que juntos coordenam resposta imune com o objetivo de manter a homeostase do organismo atacando microrganismos invasores. A primeira linha de frente no combate a microrganismos que adentram por lesões teciduais é a imunidade inata. Esta é composta por diversas barreiras químicas, físicas e biológicas, componentes moleculares e celulares, tecidos e mecanismos que permitem que um patógeno seja atacado mesmo sem memória prévia da presença deste. Na figura 1, pode-se notar alguns componentes da imunidade inata e da adaptativa. A partir dos diversos mecanismos da imunidade inata, o organismo passa a reconhecer e processar os patógenos de forma a combatê-los. Sendo assim, quando o corpo não consegue debelar um patógeno, a imunidade adaptativa é desenvolvida (Cruvinel, 2010).

Figura 1: Células e componentes da imunidade inata e da imunidade adaptativa.



Fonte: ABBAS,A.K.; LICHTMAN,A.H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.

As principais células que compõem a resposta imune inata são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural killer, também chamadas de células NK. Alguns mecanismos de ação contra agentes estressores por imunidade inata são liberação de agentes inflamatórios, fagocitose, reconhecimento padrão, ativação do sistema complemento assim como síntese de citocinas e quimiocinas que compõem gradientes capazes de direcionar determinadas células do sistema imune para seus locais de atuação. Agressores são reconhecidos por lipopolissacarídeos ou fragmentos de manose (carboidrato) que se encontram em sua superfície. Tais fragmentos são chamados de PAMPS – Padrões Moleculares Associados a Patógenos – e são capazes de estimular os receptores de reconhecimento de padrões – RRP – de células imunes (Cruvinel 2010).

A resposta imune adaptativa, todavia, deve ser ativada para exercer seu papel. As células mais importantes desta são os linfócitos T e a célula dendrítica que é responsável por realizar a fragmentação do antígeno em epítopos, seu processamento e encaminhá-los ao linfócito T no linfonodo, onde se dará o início da resposta imune adaptativa. A imunidade adaptativa ou adquirida se diferencia da inata pelas seguintes funções: especificidade de diferenciação e diversidade, autotolerância, especificidade da reação e memória. (Cruvinel et al., 2010)

O aumento dos níveis do hormônio cortisol está diretamente associado à imunossupressão dado que o cortisol reduz a proliferação de linfócitos e interfere em sua comunicação, inibe a produção

de granulócitos que são ativados durante reações alérgicas, inibe a produção de anticorpos, entre outros. Vale ressaltar que tais efeitos somente são percebidos após dezenas de minutos da percepção do estresse pelo organismo e que a resposta inicial é promovida pelo sistema nervoso simpático e não surte efeitos na imunidade de forma imediata.

## **OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar as implicações do estresse no sistema imunológico e compreender o aumento de manifestações fisiopatológicas gerais decorrentes de períodos estressantes.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Compreender as relações e diferenças entre os agentes estressores psíquicos: estresse, depressão e ansiedade.
- 2) Estudar o sistema imunológico e seus mecanismos afetados pelo estresse.
- 3) Compreender o estresse como causador de imunodepressão e descrever o desenvolvimento e surgimento de manifestações fisiopatológicas gerais após imunodepressão relacionada ao estresse.

## **METODOLOGIA**

O projeto estará baseado na abordagem qualitativa. Usará como estratégias de pesquisa a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados CAPES, PubMed, Scielo e Google Acadêmico, tendo como referência os descritores estresse fisiológico; Hidrocortisona; Sistema Imunitário. Somente serão utilizados materiais e estudos publicados a partir dos anos 2000 e as línguas priorizadas serão o português e inglês.

A análise do material empírico buscará responder às seguintes questões: “Como o estresse crônico atua no sistema de defesa do corpo humano e qual seu papel no surgimento de manifestações fisiopatológicas gerais?” e “Quais são os efeitos do estresse no sistema imune e como o estresse crônico leva a imunodepressão?”.

A monografia será composta por três capítulos, sendo o primeiro referente aos agente estressores psíquicos estresse, ansiedade e depressão. O segundo capítulo abordará mecanismos do sistema imune. O terceiro capítulo busca explicar como o estresse crônico causa imunodepressão e abranger as manifestações fisiopatológicas desenvolvidas após imunodepressão associada a estresse crônico.

## Capítulo 1. Aspectos Gerais do Estresse

Os agentes estressores psíquicos mais conhecidos são o estresse, a depressão e a ansiedade. Para compreender suas implicações no sistema imune, é necessário elucidar as semelhanças e as relações entre eles, de modo a tornar possível a compreensão de suas implicações no organismo e na imunidade.

### 1.1. Fisiologia do estresse

As relações entre humano e ambiente são capazes de provocar estresse, sendo agrupadas, de acordo com algumas classificações, em *life events* - eventos de vida estressores. Os eventos de vida estressores podem ainda ser subdivididos em dependentes e independentes.

Os eventos de vida estressores dependentes são assim classificados por representarem a forma como o indivíduo se relaciona com o meio em que vive, suas relações interpessoais e como reage a eventos do cotidiano no qual o próprio indivíduo causa situações desfavoráveis para ele mesmo. Sendo assim, os eventos dependentes ocorrem como consequência da tomada de ação de cada uma das pessoas. (MARGIS *et al*, 2003).

Por outro lado, os eventos de vida estressores independentes são aqueles que não têm relação com as ações do indivíduo. Acontecem involuntariamente e muitas vezes são inevitáveis. Dentre alguns exemplos estão a mudança repentina e inesperada na rotina do indivíduo, a morte de um familiar ou um acidente grave que mude a vida do indivíduo (MARGIS *et al*, 2003).

Deve-se destacar ainda a diferença entre evento estressor e evento traumático. O evento estressor causa efeitos psicofisiológicos durante o tempo em que está ocorrendo, mas tende a não causar impacto no indivíduo após o fim do período estressante. Já o evento traumático pode continuar causando danos graves ao indivíduo mesmo quando se passaram anos do acontecimento, causando doenças e/ou traumas quase irreversíveis (MARGIS *et al*, 2003).

Hans Selye<sup>1</sup>, conhecido como o pai do estresse, criou ainda a noção de que o estresse não é sempre nocivo ao organismo, cunhando os termos “eustresse” e “distresse”. O eustresse seria baixas doses de estresse em baixa frequência, que segundo Hans, seria até mesmo como um estímulo para o crescimento intelectual e emocional. Já o “distresse” seria o estresse prejudicial ao corpo que causa danos aos diversos sistemas (CHROUSOS e GOLD 1992).

---

<sup>1</sup> Médico endocrinologista nascido na Áustria-Hungria. Conhecido por descobrir a condição do estresse.

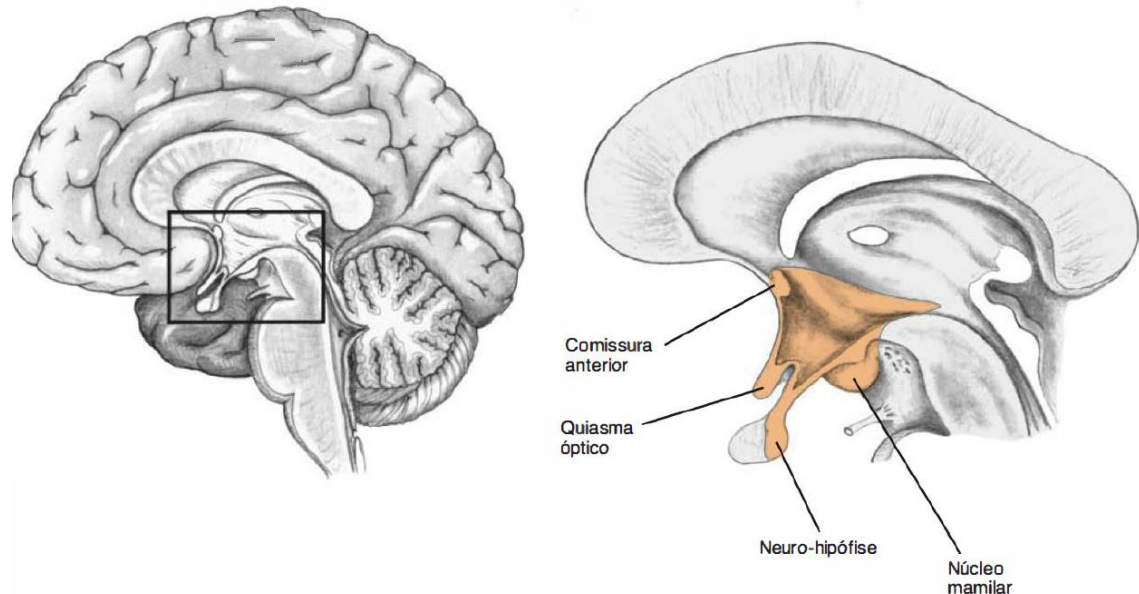
Por fim, há as situações de tensão crônica que costumam perdurar por um longo tempo e que ocorrem por períodos longos como um sofrimento duradouro. Um exemplo é a pessoa que passa anos trabalhando demasiadamente com pouco tempo livre ou tendo que conviver com um mau chefe, cuidadores de pessoas portadoras de deficiências, entre outros. (MARGIS *et al*, 2003).

Geralmente, o sistema do estresse é ativado de forma aguda e não tende a ser prolongado, sendo antianabólico<sup>2</sup> e sintetizando efeitos de imunodepressão instantâneos e não duradouros. Todavia, a cronicidade da ativação do sistema do estresse acarreta diversas reações mais prolongadas como anorexia, perda de peso, depressão, hipogonadismo, úlceras pépticas e imunossupressão. Esses sintomas são causados pelo aumento da produção de hormônio liberador de corticotropina (CRH), produzido no hipotálamo (Figura 2) (CHROUSOS e GOLD 1992).

---

<sup>2</sup> Antianabólico: O anabolismo é o termo biológico para processos de síntese de molécula em nosso metabolismo, que seria a base de funções fisiológicas como a reprodução e o crescimento. Enquanto o antianabolismo é o retardo das funções de reprodução e crescimento, neste caso causado pelo estresse agudo.

Figura 2: Localização do hipotálamo em corte sagital



Fonte: NEUROANATOMIA APLICADA. MENESES, 2015. Data de acesso: 21/09/22

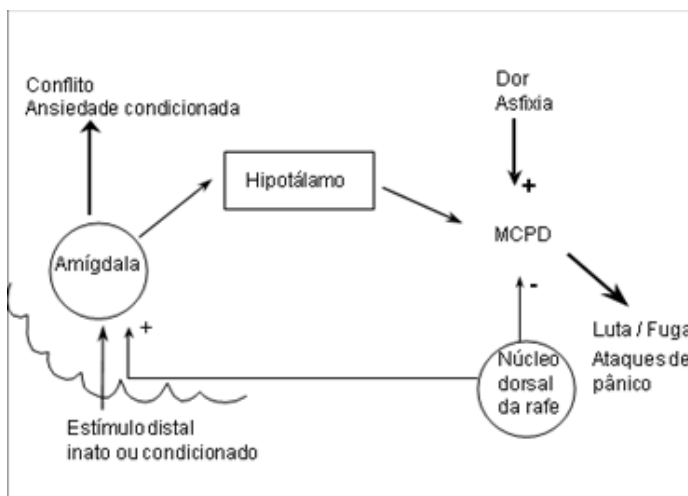
O nível fisiológico da resposta ao estresse compreende a forma como o organismo reage fisicamente frente ao estresse, as manifestações físicas. Entende-se que diversas estruturas cerebrais se relacionam com a defesa do organismo frente ao estresse. Algumas das estruturas envolvidas seriam o septo-hipocampal e a amígdala. O septo-hipocampal recebe diretamente os estímulos externos do corpo e serve como um fator de representação do mundo exterior. Quando o risco se apresenta explícito porém a longa distância, a matéria cinzenta periaquedutal do mesencéfalo pode ser a responsável por atribuir um comportamento de imobilidade frente ao perigo e sensação de tensão (MARGIS *et al*, 2003).

A matéria cinzenta periaquedutal (MCP) é vista como a principal instigadora do processo luta e fuga. Em conjunto com o hipotálamo programam as reações de defesa de forma comportamental, hormonal e neurovegetativas (Figura 3) (MARGIS *et al*, 2003).

O processo do estresse é complexo e envolve diversos elementos psicobioquímicos existentes na vida do ser humano e que ativam sistemas e produzem a resposta ao estresse. Alguns destes elementos que compõem o sistema de adaptação geral são o hormônio liberador de corticotropina que se encontra em todo o cérebro e principalmente na região do núcleo paraventricular do hipotálamo (Figura 2) e a norepinefrina que é um monoamina do locus coeruleus. A administração de doses moderadas de hormônio liberador de corticotrofina (CRH)

no núcleo paraventricular do hipotálamo coordena uma reação adaptativa frente ao estresse. (CHROUSOS e GOLD 1992; MASCELLA *et al*, 2014)

Figura 3: Duplo papel da serotonina na ansiedade generalizada e no pânico

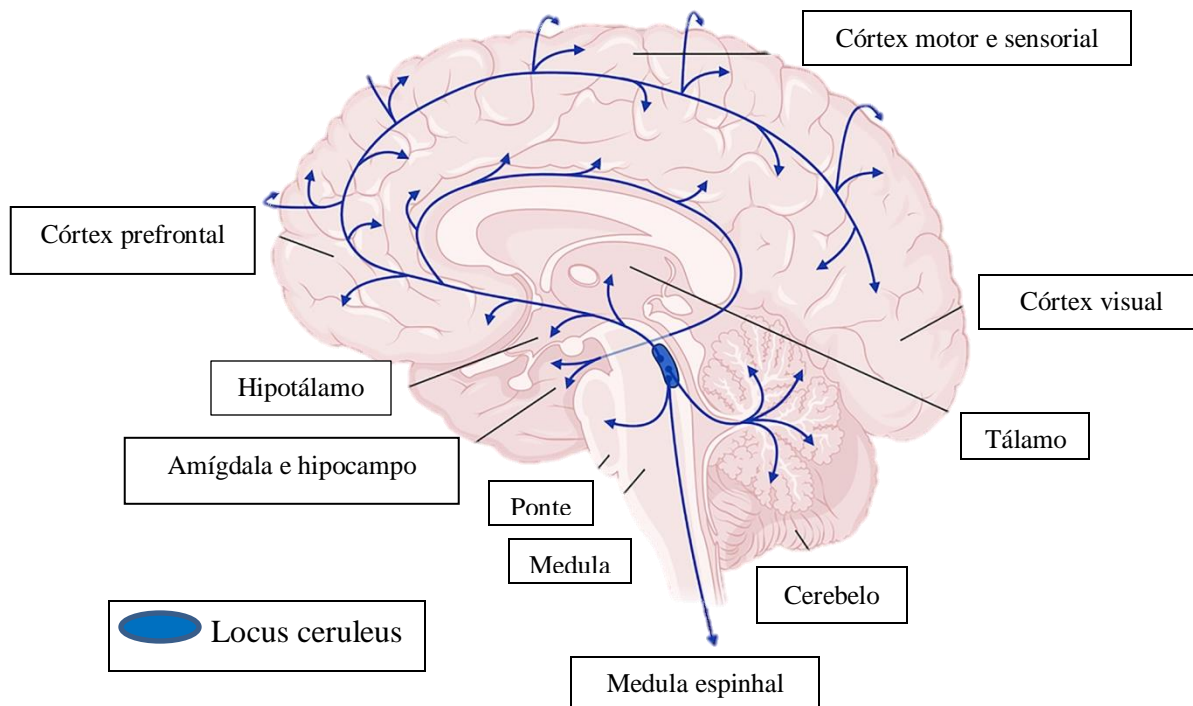


Fonte: Graeff, 2003. Link:

<[https://www.researchgate.net/publication/26373421\\_Serotonina\\_materia\\_cinzenta\\_periaquedutal\\_e\\_transtorno\\_do\\_panico](https://www.researchgate.net/publication/26373421_Serotonina_materia_cinzenta_periaquedutal_e_transtorno_do_panico)>; Data de acesso: 21/09/22

O locus ceruleus, que libera norepinefrina (Figura 4), é localizado no tronco cerebral e sua ativação resulta em liberação de norepinefrina por uma densa rede de neurônios aumentando excitação, vigilância e causando ansiedade. (CHROUSOS e GOLD 1992).

Figura 4: Projeções de norepinefrina pelo cérebro e localização do locus ceruleus.



Fonte: Tsukahara e Engle, 2021. Link: < <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2110630118>>. Data de acesso: 21/09/22

Há também a via serotoninérgica, responsável pela síntese de serotonina, quando é estimulada produz inibição do comportamento de defesa. A dopamina, por sua vez, é uma catecolamina que tem relação direta com o estado de hipervigilância quando produzida e ativada. Em casos de inibição da via serotoninérgica, a dopamina exerce seus efeitos com maior abrangência (MARGIS et al, 2003).

O papel da serotonina nas reações ao estresse pode se diferenciar entre sua atuação na amígdala e sua atuação na MCP. Tanto que a serotonina pode ser considerada adaptativa pois na amígdala produz reação de ansiedade enquanto na MCP produz reação de inibição de pânico, dando ao indivíduo a oportunidade de ser mais cauteloso e não se desesperar em situações de risco. Sendo assim, a serotonina tem um duplo papel na resposta ao estresse (MARGIS et al, 2003).

Um importante neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central é o GABA (ou ácido gama-aminobutírico), que quando em níveis controlados regula as reações de defesa e reações imediatas do estresse como descontrole. O GABA tem ainda o potencial de agir sobre

ansiedade relacionada ao estresse como é o caso de pessoas que, quando ansiosas, sentem vontade incontrolável de comer (MARGIS et al, 2003).

Basicamente, em situações de perigo o organismo manifesta algumas reações imediatas vigorosas como hiperventilação, aumento da pressão cardíaca, taquicardia, vasoconstrição na pele e vasoconstrição nos músculos. O sistema neural que produz estas reações é composto pela MCP dorsal e o hipotálamo medial. A ativação do hipotálamo libera fator de liberador de corticotrofina (CRF), que por sua vez, promove a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que, assim, provoca a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais (MARGIS et al, 2003).

Os sistemas de crescimento, reprodução, imunidade estão diretamente ligados ao sistema do estresse e por isso sofrem impactos com o evento do estresse. Um exemplo é o eixo de reprodução que é inibido de várias maneiras pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, há redução de insulina e de alguns hormônios. O eixo de crescimento também é inibido em muitos níveis durante o estresse. Mesmo que uma alta concentração de hormônio de crescimento seja encontrada nos homens durante períodos estressantes, sabe-se que o aumento prolongado nos níveis de estresse reduz a secreção de hormônios de crescimento e a produção de somatomedina C<sup>3</sup> (CHROUSOS e GOLD 1992).

## **1.2 Ansiedade e estresse**

A ansiedade é um estado emocional que faz parte da vivência humana e apresenta características psicológicas e fisiológicas e que pode se tornar patológica quando é desproporcional a situação que a desencadeou ou quando não há algo ao qual ela possa ser direcionada. Se caracteriza ainda como um medo ou expectativa acerca do desconhecido e de alguma situação que o possa ter causado (DE SOUSA et al, 2015).

Vale ressaltar que um determinado grau de ansiedade é saudável e necessário para a manutenção da sobrevivência, mas a convivência contínua com níveis elevados de ansiedade faz com que se torne prejudicial, se tornando um transtorno e prejudicando o indivíduo nas mais variadas situações como em relacionamentos, na carreira, escola, trabalho, etc. Nesse aspecto é

---

<sup>3</sup> Somatomedina C: Conhecida como Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. É uma proteína que se encontra no fígado e é sintetizada em resposta ao hormônio de crescimento. A dosagem deste hormônio é até mesmo utilizada como parâmetro para avaliar nanismo e desnutrição.

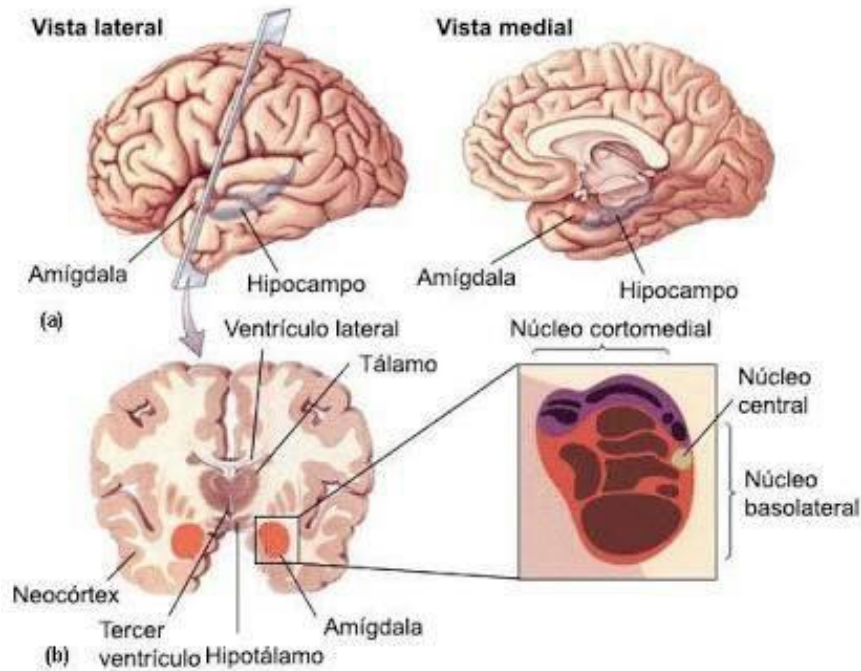
semelhante ao estresse, uma vez que a sobrevivência acarreta ansiedade e estresse em determinados momentos, mas que não podem perdurar longos períodos sem causar danos ao organismo. Alguns exemplos de manifestações das crises de ansiedade quando esta se torna um transtorno é a sudorese excessiva, náuseas, vômitos, dores no peito, tremor, arrepios, palpitações, etc (DE SOUSA et al, 2015).

A ansiedade pode ser estudada levando-se em consideração duas vertentes. A ansiedade-estado, que é um período passageiro no qual o indivíduo experimenta momentos de ansiedade, porém é transitório e varia de intensidade com o passar do tempo. Há ainda a ansiedade-traço que tende a ser mais estável. Todavia, esta última responde às situações estressantes com níveis também elevados de ansiedade e apresenta uma maior tendência em fazer com que o indivíduo classifique mais ocasiões como ameaçadoras (DE SOUSA et al, 2015).

Pessoas com menor habilidade de manejo de suas emoções encontram maiores dificuldades nos desafios que enfrentam durante a vida. Em casos de dor física, por exemplo, a ansiedade intensifica a dor e agrava sua percepção, aumenta a sua duração e acaba por intensificar ainda mais a ansiedade, como se fosse um ciclo (MASCELLA et al, 2014)

Os sistemas neuronais envolvidos na regulação da ansiedade são os núcleos lateral e basolateral da amígdala (Figura 5), que são ricos em receptores benzodiazepínicos (BZD), apesar de o GABA e os receptores benzodiazepínicos estarem presentes em todo o sistema nervoso central (MARGIS et al, 2003).

Figura 5: Núcleo lateral e basolateral da amígdala



Fonte: Amino, 2017. Link: <[https://aminoapps.com/c/tudo-sobre-ciencia/page/blog/como-o-cerebro-funciona-durante-um-conflito/06pr\\_ekLTkuQ0xkgzLJzDzr7DbDqgrYPrdo](https://aminoapps.com/c/tudo-sobre-ciencia/page/blog/como-o-cerebro-funciona-durante-um-conflito/06pr_ekLTkuQ0xkgzLJzDzr7DbDqgrYPrdo)>. Data de acesso: 21/10/22.

As aminas biogênicas como a noradrenalina, dopamina e a serotonina tem sido muito estudadas como parte da relação entre ansiedade e estresse. O grupo mais importante de neurônios sintetizadores de noradrenalina encontram-se no locus ceruleus. As células do locus ceruleus quando são estimuladas por situações estressantes que são caracterizadas como um risco produzem resposta cardiovascular relacionada ao medo. Acredita-se que o locus ceruleus sirva como uma espécie de "sistema de alerta" que tem a função de atenção para os estímulos provocados ao corpo (MARGIS et al, 2003).

### 1.3 Depressão e estresse

A depressão pode ser caracterizada como transtorno afetivo ou de humor e gera respostas como sentimento de tristeza, de culpa, ansiedade, distúrbios de apetite e sono, dificuldades de concentração e outros sintomas. É uma patologia, e, por este motivo, não tem relação com a vontade ou caráter do indivíduo. Existem diversas possíveis causas para a depressão, como estresse ou outra patologia, uso de drogas, e ainda há outras muitas causas ainda desconhecidas

para este transtorno. Envolve a redução da produção de monoaminas como a noradrenalina e/ou a redução da serotonina, um mecanismo ainda controverso (PAULINO et al, 2009; DE SOUSA et al, 2015).

É um distúrbio muito comum, afetando mais de 350 milhões de pessoas no mundo e está ligado a uma constante mudança de sentimentos negativos que podem impactar a vida de uma pessoa ao ponto de fazê-la desistir de viver. Segundo a OMS, os casos de depressão aumentaram em 25% nos últimos dois anos da pandemia de Covid-19 e pode continuar aumentando (DE SOUSA et al, 2015; ROCHA, 2022)

Os transtornos mentais comumente estão associados a genética, ou seja, a predisposição dos indivíduos a determinado transtorno. O ambiente e as situações também podem estar relacionados aos transtornos mentais pois os fatores estressores também podem causar a ansiedade e depressão (DE SOUSA et al, 2015).

Um estudo redigido por Brown e colaboradores (1987) apresenta os seguintes dados: 83% de mulheres diagnosticadas com depressão sofreram de estresse crônico e foram impactadas por eventos de vida estressores, o qual colaborou para o surgimento da doença. Todavia, nem todas as mulheres que se encontravam em situação de estresse crônico desenvolveram depressão. Deve-se atentar para a compreensão de que cada organismo tem sua particularidade (MARGIS et al, 2003).

Esta compreensão é essencial visto que a forma como cada organismo pode processar de diversas maneiras a mesma exposição ao fator também é determinada geneticamente. Os organismos de diferentes indivíduos são responsáveis por classificar um evento de vida estressor como de risco exacerbado ou como menos ameaçadores. É importante salientar que os indivíduos que selecionam mais situações como eventos de vida estressores têm maior predisposição a desenvolver depressão maior (MARGIS et al, 2003).

Pesquisadores também apontam a depressão como um sintoma de estresse patológico uma vez que tanto o estresse quanto a depressão ativam o eixo pituitária-adrenal-cortical. Muitas vezes estresse e depressão se confundem e dificultam o diagnóstico (MASCELLA *et al*, 2014).

A depressão estudada como sintoma do estresse se relaciona a capacidade de adaptação frente a uma situação. Quando os recursos internos do indivíduo não são suficientes para se adaptar a determinada situação, o organismo entra em estado de exaustão e com isto, surge a depressão (MASCELLA *et al*, 2014).

Além da predisposição genética do indivíduo de classificar eventos de vida como estressores ou não e de este fato estar relacionado com o aumento da suscetibilidade à depressão, a capacidade de causar eventos de vida estressores dependentes também variam de indivíduo para indivíduo por genética. As relações sociais e a forma como o indivíduo atua na sociedade, seguindo ou não padrões sociais também podem aumentar a incidência de eventos estressores na vida deste indivíduo (MARGIS et al, 2003).

## **2. O ESTRESSE E O SISTEMA IMUNOLÓGICO**

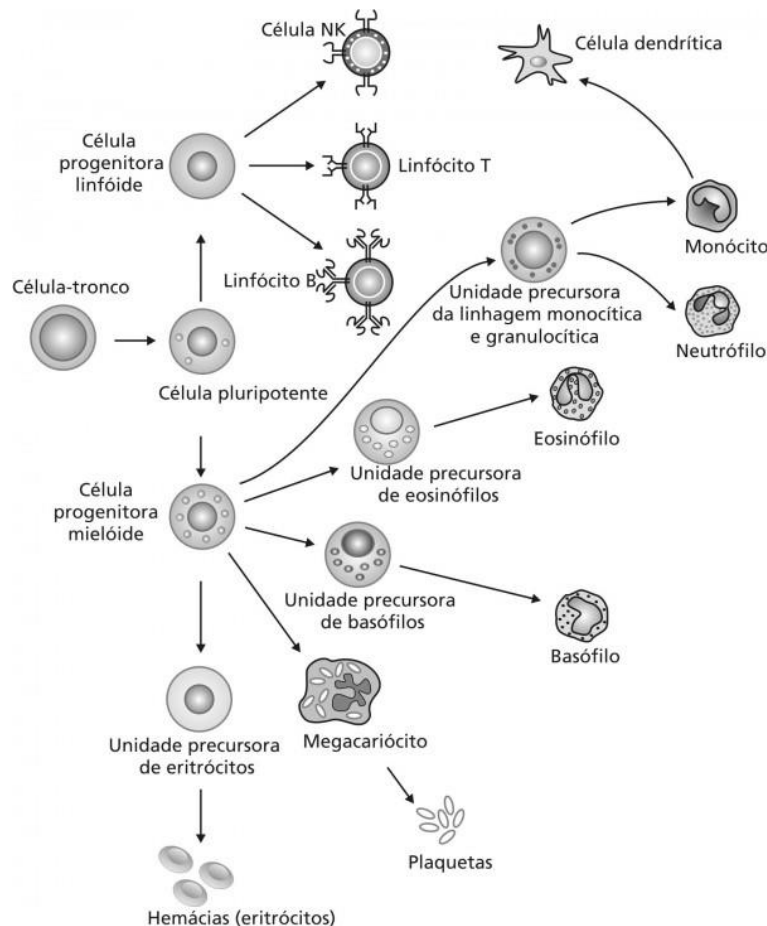
O sistema imunológico, também conhecido como sistema imune, pode ser compreendido como um conjunto de órgãos, tecidos e mecanismos que tem como objetivo promover reações a antígenos invasores que adentrem o organismo e eliminá-los. Possui variadas funções e pode até mesmo atuar contra células do próprio organismo que sejam percebidas como estranhas, como é o caso das células neoplásicas, que podem originar um câncer. Os principais microorganismos patogênicos que podem estimular o sistema imune são os vírus, bactérias, protozoários e fungos. Alguns dos órgãos e estruturas como os linfonodos, timo, baço, vasos linfáticos, amígdala, entre outros são os locais onde a resposta imune se desenvolve. (LOPES e AMARAL, 2019).

Para compreender melhor a influência do estresse neste sistema tão importante é necessário conceituar seus principais elementos.

### **2.1- AS CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE**

As células do sistema imune se originam de uma única célula progenitora, a célula tronco hematopoiética (figura 6). Essas podem dar origem a qualquer uma das células do sistema imunológico e são produzidas constantemente em grande quantidade na medula óssea. Vale ressaltar que não apenas as células do sistema imune são advindas da medula óssea como também os eritrócitos (hemácias), que fazem o transporte de oxigênio pelo corpo e transportam o CO<sub>2</sub> até os pulmões para ser eliminado, e as plaquetas, que são importantes na coagulação sanguínea. A primeira diferenciação da célula tronco hematopoiética pode ser em progenitor mieloide e progenitor linfoide e a partir daí, ocorrem outras diferenciações resultando no surgimento de diferentes células imunes. O precursor mieloide é o que dá origem aos leucócitos polimorfonucleados (com vários núcleos), também chamados de granulócitos. Além destes, há diferenciação em monócitos, mastócitos, células dendríticas e macrófagos. Ademais, o progenitor linfoide origina os linfócitos B e T, e também as células Natural Killer. Tais células são essenciais na linha de frente contra patógenos que adentrem o organismo (BARARDI, 2010).

Figura 6 - Esquema representativo de diferenciações das células a partir da medula óssea.



Fonte: Fundação Cecierj, 2011. Disponível em <<https://canal.cecierj.edu.br/recurso/8323>>. Data de acesso: 21/09/22.

## 2.1- IMUNIDADE INATA X IMUNIDADE ADAPTATIVA

A imunidade inata é coordenada por barreiras físicas, químicas e biológicas que são encontradas no indivíduo desde seu nascimento. É a primeira linha de defesa contra os microorganismos invasores. Sendo assim, tende a produzir uma resposta rápida. A imunidade inata não necessita que o organismo já tenha entrado em contato com determinado patógeno anteriormente para que produza resposta contra ele (CRUVINEL et al, 2010).

Já a resposta imune adaptativa necessita de estímulos de algum antígeno para que determinadas células sejam ativadas, como os linfócitos. Para isto, as células apresentadoras de antígenos (APCs), que são as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B, realizam o processamento e apresentação destas células, dando início a uma resposta mais personalizada ao

tipo de antígeno. Algumas das especificidades da resposta adaptativa são memória, especificidade de reação e melhoramento da resposta (CRUVINEL et al, 2010).

A resposta imune adaptativa é muito influenciada pela secreção de altos níveis de cortisol, visto que as células mais afetadas pelo estresse são os linfócitos. Eles sofrem interferência em sua comunicação, sua produção é reduzida e inibe também a produção de anticorpos (NECA et al, 2022).

## **2.2- O CORTISOL E INTERAÇÕES ENTRE SISTEMA ENDÓCRINO E IMUNE**

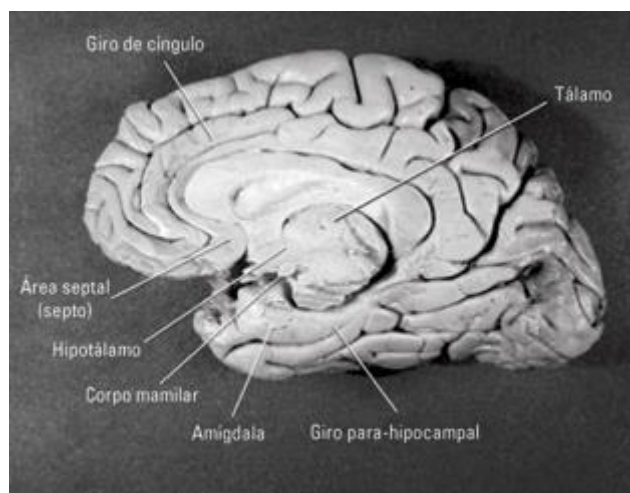
O cortisol é conhecido como o hormônio do estresse. É um hormônio esteroide derivado do colesterol. Sua produção é realizada pelo córtex da adrenal e sua liberação é feita pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O cortisol faz parte do grupo de hormônios chamados glicocorticoides. A falta de regulação correta deste glicocorticoide pode acarretar doenças por excesso de cortisol durante período prolongado ou por falta dele. Há receptores de glicocorticoides em quase todo o corpo e por esta razão, o cortisol afeta os sistemas imunológico, nervoso, cardiovascular, reprodutivo, respiratório, tegumentar e músculo-esquelético (THAU, GANDHI e SHARMA, 2021).

É um hormônio vital que atinge seus picos na corrente sanguínea pela manhã para provocar excitação e possibilitar realização de tarefas e vai reduzindo gradativamente ao longo do dia. Possui também função anti-inflamatória e previne danos associados a inflamação de nervos e tecidos. Na resposta ao estresse promove picos de excitação e possibilita que o organismo atinja estado de luta ou fuga. São variadas as funções do cortisol no organismo, entre elas está a regulação do metabolismo e a resposta inflamatória, além de mediar a resposta ao estresse e a função imunológica.

Há evidências ainda de que o cortisol promova a formação de memórias baseadas no sentimento de medo para evitar perigos futuros. Outra importante nota sobre o cortisol é que a secreção deste é quantificada de acordo com avaliações psicológicas acerca do nível de perigo. Quando há a catastrofização de uma situação, certamente a concentração de cortisol liberado será muito maior. Ou seja, quando há uma reação exagerada de medo e desespero frente a um acontecimento, a concentração sanguínea de cortisol será muito maior (THAU, GANDHI e SHARMA, 2021).

Há uma relação entre os sistemas nervoso e endócrino, ambos em conjunto regulam as funções do nosso organismo. O sistema nervoso autônomo é dividido em dois sistemas: o sistema nervoso simpático e parassimpático. O sistema ativado durante o estresse é o simpático (SNS), coordenando as reações fisiológicas que produzem o estado de luta e fuga. Além disto, a amígdala (figura 7) também tem sua importância pois processa o medo, a excitação e estimula o SNS a produzir resposta adequada (THAU, GANDHI e SHARMA, 2021).

Figura 7 – Localização das amígdalas



Fonte: ESPERIDIÃO-ANTÔNIO, 2008. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/t55bGGSRTmSVTgrbWvqnPTk/>>. Acesso em 04/11/22.

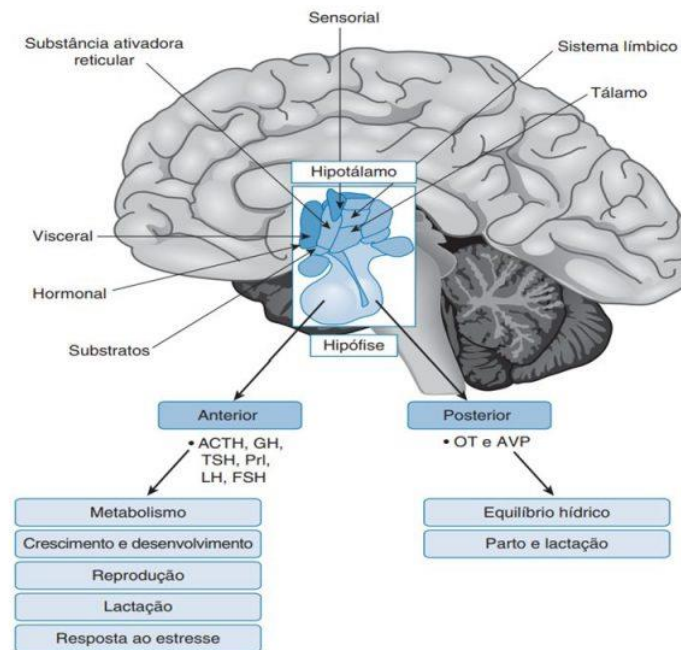
A amígdala ativa ainda o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (figura 8) que libera uma série de hormônios como o cortisol e catecolaminas, como epinefrina e norepinefrina. Ou seja, o sistema endócrino é essencial nas respostas ao estresse (HANNIBAL e BISHOP, 2017). Segundo Thau, Gandhi e Sharma (2021),

O hormônio liberador de corticotropina (CRH) é liberado pelo núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo. Em seguida, atua na hipófise anterior para liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que posteriormente atua no córtex adrenal. Em um ciclo de feedback negativo, cortisol suficiente inibe a liberação de ACTH e CRH. O eixo HPA segue um ritmo circadiano<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Ritmo circadiano é um ciclo que leva aproximadamente 24 horas para se completar.

Figura 8- Hipotálamo e hipófise anterior e posterior e seus respectivos hormônios



Fonte: Anatomia papel e caneta. Data de acesso: 27/09/2022

Na resposta inicial ao estresse, a amígdala é ativada e logo ativa o sistema endócrino para que libere catecolaminas como a epinefrina e norepinefrina. Alguns dos efeitos desta liberação são: aumento da pressão arterial e respiração, dilatação das pupilas, vasoconstricção, secreção de suor e aumento da frequência cardíaca. Esta resposta imediata e de curto prazo do sistema autônomo simpático é pró-inflamatória, tendo como objetivo a destruição de possíveis antígenos. De mãos dadas com a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) o sistema endócrino coordena também uma resposta lenta de liberação de hormônios a partir da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pela amígdala. A partir da ativação do SNS, a lenta liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH) é iniciada. Uma cascata de liberação hormonal se sucede pois após o CRH, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) passa a ser liberado pela hipófise anterior. Após um intervalo de 15 minutos do início da resposta ao estresse, o hormônio do cortisol passa a apresentar concentrações mais elevadas na corrente sanguínea (HANNIBAL e BISHOP, 2017).

No sistema imune, este importante hormônio induz a apoptose de células T pró-inflamatórias, reduzem a circulação de neutrófilos durante a inflamação e reduzem a produção de

anticorpos pelos linfócitos B. O aumento da secreção de cortisol tem sido atribuído ainda a prejuízos e influências na imunidade (NECA et al, 2022; HANNIBAL e BISHOP, 2017).

A desestabilização da resposta imune também ocorre por conta de uma disfunção da resposta humoral, ou seja, a redução de anticorpos. O aumento de cortisol e catecolaminas causa ainda a inibição da produção de linfócitos Th2<sup>5</sup> e das interleucinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, como é possível observar na tabela 01. A IL-10 suprime também a síntese de IL-2 pelos monócitos, macrófagos e granulócitos. Para entender a relação da supressão das interleucinas com a piora da resposta imune é importante entender a função destas na imunidade representadas na tabela 1. Entretanto, deve-se destacar a inibição de IL-2, que prejudica diretamente a produção de linfócitos T, causando imunodepressão uma vez que as células T são um dos principais componentes da imunidade adaptativa (ROCHA *et al*, 2018).

Tabela 01 – Síntese e ação de algumas interleucinas

Interleucina	Síntese	Ação
<b>IL-2</b>	Linfócito T	Proliferação e ativação de linfócito T, CD4, CD 6
<b>IL-4</b>	Linfócito T e mastócito	Ativação de linfócito B Diferenciação das APCs
<b>IL-5</b>	Linfócito T e mastócito	Crescimento e diferenciação de eosinófilos
<b>IL-6</b>	Linfócito T e macrófago	Crescimento e diferenciação de linfócitos T e B Produção de proteínas de fase aguda Ativação das células tronco
<b>IL-10</b>	Linfócito T e macrófago	Supressor das funções dos macrófagos. Ativação de linfócito B
<b>IL-12</b>	Linfócito B e macrófago	Ativa células NK e induz diferenciação da célula T CD4 em célula T h1

Fonte: Nauom (2001). Adaptado pelo autor.

<sup>5</sup> Os linfócitos Th2 coordenam resposta contra infecções por helmintos e bactérias extracelulares. Já os linfócitos Th1 defende contra vírus, protozoários e bactérias intracelulares.

As interleucinas são influenciadas de acordo com o nível de cortisol no sangue. De acordo com a tabela 01, pode-se notar a importância das interleucinas na regulação da imunidade. A interleucina 2 (IL-2), produzida pelo linfócito T é uma das principais responsáveis pela proliferação e ativação dos linfócitos TCD4<sup>6</sup> e também pode ser importante na maturação de linfócitos B. A IL-4 e 5, ambas sintetizadas no linfócito B e mastócito, tem funções como a produção de APCs (células apresentadoras de antígenos) e crescimento de eosinófilos. Sua redução no organismo pode deixar o organismo suscetível a uma parasitose, por exemplo, visto que haverá uma redução dos eosinófilos que são células que atuam contra parasitos. As IL-6,10 e 12 também constituem papel fundamental na imunidade. Sintetizadas nos linfócitos T e macrófagos, sua ausência ou redução no sangue podem acarretar diminuição de células importantes para a imunidade e retardo nas diferenciações celulares.

### **2.3- CO-RELAÇÃO ENTRE A RESPOSTA AO ESTRESSE E IMPLICAÇÕES NA IMUNIDADE**

A resposta ao estresse tende a ocorrer com a percepção do estresse e finaliza quando a homeostase se reestabelece. Além disto, é coordenada por diversos sistemas como o sistema endócrino e o sistema nervoso simpático (SNS). O sistema endócrino, por exemplo, é ativado pelos sinais enviados do sistema nervoso simpático a partir da secreção de substâncias como a norepinefrina do *locus coeruleus*, ativando a resposta de luta ou fuga (NECA *et al*, 2022).

A liberação de hormônios corticosteroides e de catecolaminas em grande escala pode ocasionar consequências na saúde dos indivíduos como a formação de placas ateroscleróticas, que são placas de gordura endurecida que obstruem a circulação sanguínea nas veias e artérias. Elas podem causar infartos, acidente vascular cerebral e aumento da pressão arterial (NECA *et al*, 2022).

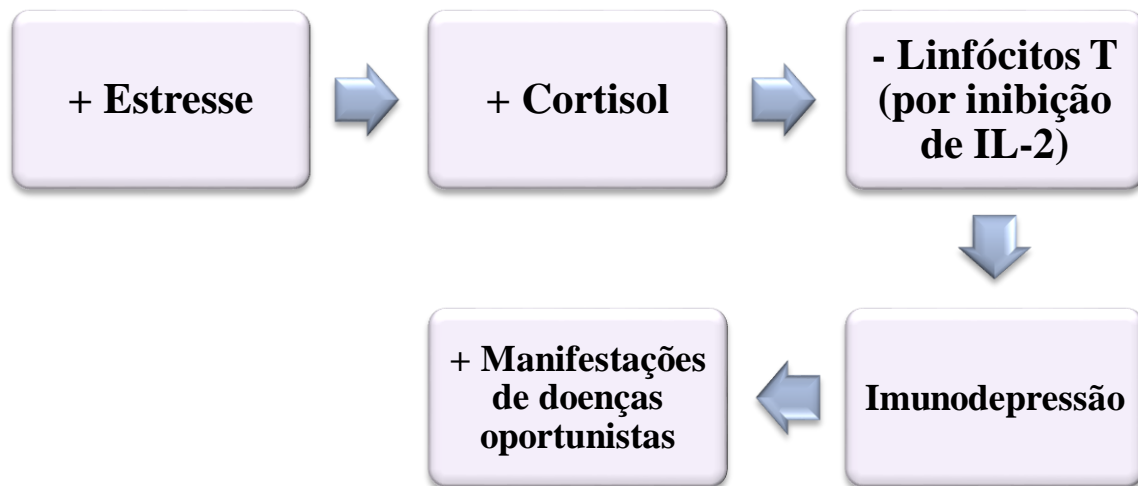
O acometimento do sistema imunológico pela liberação destes agentes também deve ser levado em consideração. O aumento da liberação de cortisol e adrenalina alteram a produção de citocinas, que são um grupo complexo de moléculas responsáveis pela comunicação e transmissão de sinais entre células da resposta imune. Uma das citocinas que é prejudicada é a

---

<sup>6</sup> Os linfócitos CD4+ recrutam macrófagos e neutrófilos para os locais de infecção para destruir organismos intracelulares e alguns extracelulares, além de auxiliar os linfócitos B a produzir anticorpos.

interleucina 12 que possui o papel de diferenciação dos linfócitos em Th1 e não Th2. O linfócito Th1 secreta interferon- $\gamma$ , IL-12, IL-2 e fator de necrose tumoral que são importantes na ativação de células como os macrófagos e as células NK. Se um linfócito se diferenciar em Th1, terá inibida a capacidade de se tornar um Th2 e vice versa, pois podem tomar apenas um caminho. Já os linfócitos Th2 secretam algumas interleucinas como a IL-4, IL-10 e IL-13, estimulando a produção de eosinófilos, imunoglobulinas e mastócitos, desempenhando a imunidade humoral (ZUARDI, 2010).

O fluxograma abaixo representa a relação entre o estresse e a redução da capacidade de atuação do sistema imunológico. Com o estresse, há aumento de cortisol, que causa uma cascata de reações como a redução de linfócitos T. Com isto, há imunodepressão e consequentemente um risco aumentado de manifestação de doenças oportunistas, que se instalam com facilidade por conta da redução dos recursos imunológicos. As consequências da imunodepressão e o surgimento das manifestações fisiopatológicas gerais será abordada no 3º capítulo.



O hipercortisolismo, que é a presença de dosagens altas de cortisol no sangue, pode causar comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares, fraqueza muscular, osteoporose e degeneração do encéfalo. Além de tornar o organismo mais suscetível a estas comorbidades, a imunodepressão também faz com que as infecções que se instalem no corpo

tenham tendência de ser mais graves do que em indivíduos imunocompetentes (ROCHA, *et al*, 2018).

### **3.IMUNODEPRESSÃO E SEUS EFEITOS**

A imunodepressão é a redução da efetividade da resposta imunológica tornando o organismo suscetível a doenças infecciosas e oportunistas, cânceres e até mesmo doenças cardiovasculares.

Ela ocorre quando o corpo se encontra em estado de exaustão por conta dos altos níveis de cortisol no organismo. O estresse agudo, por outro lado, acentua a resposta imunológica e quando os níveis do hormônio do estresse permanecem elevados, a resposta imune passa a sofrer interferências. Isto ocorre pois os hormônios glicocorticoides, produzidos durante a resposta ao estresse, alteram o funcionamento e a síntese das células de defesa, uma vez que o sistema imunológico está ligado diretamente ao sistema endócrino (DE SOUZA *et al*, 2022).

De acordo com Wieck (2013), a imunidade celular é a mais atingida no estresse crônico e as alterações mais recorrentes são a redução da proliferação de células T e da produção de IL-2. Ademais, a atividade das células Natural Killer ou matadoras naturais também é afetada, além disso, o tráfego das células de defesa também colaboram para a imunodepressão.

O estresse e a imunodepressão podem ter muitas causas, experiências emocionais como, divórcios e conflitos conjugais, brigas, má alimentação, catástrofes naturais ou provocadas por erros humanos, desemprego, guerras, além da obtenção insuficiente de nutrientes, ente outros. Os estudos de Janice Kiecolt-Glaser indica que a redução das células natural killer é muito maior em períodos antes de férias no trabalho do que após as férias, o que indica que o estresse de uma vida corrida é determinante para a redução da imunidade (MAIA, 2002).

A relação entre imunodepressão e surgimento de comorbilidades tem sido estudada principalmente a partir de indivíduos portadores do vírus HIV que tenham desenvolvido AIDS e em indivíduos que passaram por implante, tendo sua imunidade reduzida pela ação dos fármacos administrados para a aceitação do órgão pelo organismo (SANCHES, TRAVASSOS e ALMEIDA, 2017)

Esta redução da imunocompetência pode favorecer o surgimento e instalação de doenças oportunistas, que são infecções que em indivíduos imunocompetentes muitas vezes não causam doença, mas quando há debilidade do sistema imunológico podem causar doenças graves e até mesmo serem fatais. A fase de exaustão do estresse, ou seja, a fase de estresse crônico pode tornar o organismo propenso a desenvolver diversos tipos de doenças. Enquanto algumas pessoas passam por crises recorrentes de herpes labial, outras podem desenvolver psoríase (figura 9),

candidíase, infecções urinárias, entre diversos outros tipos também de micoses pois os fungos são extremamente oportunistas (FABRI *et al*, 2018).

Figura 9 – Psoríase também pode ter como causa o estresse



Fonte: FONTE, Juliana (2022). Disponível em < <https://julianafonte.com.br/quais-sao-as-causas-da-psorriase/>>.  
Acesso em 02/11/22.

Como já mencionado, os fungos são responsáveis por diversas doenças oportunistas, como é o caso da candidíase, que é uma doença causada por um fungo chamado *Candida albicans* que se encontra na microbiota vaginal. Em situações normais, este fungo se encontra em aproximadamente 80% da população mundial sem causar sintomas. Entretanto, em pessoas imunodeprimidas, pode se desenvolver e se proliferar causando sintomas como coceira, corrimento vaginal esbranquiçado (figura 11) e leitoso e ardência no genital (TRABULSI, 2002).

O desequilíbrio na população de *Candida albicans* (figura 10) pode ser causado por diversos motivos como o estresse, imunodepressão relacionada a estresse ou a outros fatores, mudanças no pH do genital ou uso incorreto de antibióticos (BUENO *et al*, 2008).

Figuras 10 e 11 – Leveduras de *Candida albicans* e candidíase no canal vaginal



Fontes: Berkhout, 1923. Revankar, 2021. Disponíveis em <<https://drfungus.org/knowledge-base/candida-albicans/>> e <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/fungos/candid%C3%A0se-invasiva>>. Acesso em 02/11/22.

As infecções pelos vírus da herpes também tem como fator de risco a queda na imunidade por conta do estresse. O herpes vírus é normalmente associados a ferimentos nas mucosas dos lábios e genital, podendo acometer homens e mulheres de diferente idades. Uma característica deste vírus é o fato de que pode permanecer no organismo por longos períodos sem causar infecção aparente, o que também é chamado de latência (TRABULSI, 2006).

Existem dois tipos de vírus da herpes. O tipo 1 é responsável por causar feridas na pele e na região da face, mais especificamente nos lábios (figura 12). Já o tipo 2 é comumente associado a infecções na região genital e sua forma de contágio é sexual. Essas são formas de diferenciar os dois tipos de vírus mas ambos podem infectar suas respectivas regiões. Em algumas pessoas a infecção por herpes pode ser grave, tudo depende do estado do sistema imunológico e da capacidade da resposta imune. Foi verificado que durante o estresse, há um aumento na circulação de anticorpos anti herpes vírus, além de cura mais lenta em feridas pós biópsia. Após a infecção primária, o vírus migra para nervos e fica em estado de latência, podendo voltar a se manifestar em períodos de clima frio, períodos estressantes, sol forte, má alimentação que também afeta a resposta imune ou até mesmo má qualidade de sono (RUELA e RUELA, 2006; KIECOLTGLASER, 1998)

Figura 12 – Herpes Labial



Fonte: Lourenço Odontologia, 2017. Disponível em ><http://lourencoodontologia.com.br/blog/herpes-bucal/>>. Acesso em 03/11/22.

Existe também a herpes zóster, que não é causada pelo vírus da herpes e sim pelo vírus da varicela (catapora). A infecção primária por este vírus resulta em um quadro de catapora e após o desaparecimento dos sintomas, o vírus passa para os gânglios nervosos e permanece em latência, podendo ser ativado após longos anos, com a queda na imunidade, principalmente por estresse. Com o declínio da imunidade mediada por células que é comum ocorrer na velhice, o vírus varicela-zóster é reativado e causa erupção cutânea maculopapular ou vesicular e uma forte dor e sensação de queimação na região. A complicação mais comum envolvendo a herpes-zóster é a neuralgia pós-herpética que é caracterizada como dor crônica que dura mais de 90 dias após a erupção cutânea. Esta doença pode ser seguida por diversas outras, como a meningoencefalite, processo inflamatório que envolve o cérebro e as meninges e uma vasculopatia que são úlceras dolorosas na pele (YAWN e GILDEN, 2013).

Figura 13 – Erupções cutâneas da herpes zóster



Fonte: VARELLA, D, 2020. Disponível em: <<https://drauziovarella.uol.com.br/entrevistas-2/herpes-zoster-entrevista/>>. Acesso em 16/11/22.

Além destas doenças infecciosas já citadas, o estresse também pode comprometer a pele, servindo como fator de risco para doenças de pele como a psoríase. A psoríase é uma doença inflamatória crônica não infecciosa e autoimune, sendo recidivante. É consequência de anormalidades nos queratinócitos e disfunções no sistema imune, que pode conter como uma das causas o estresse. Pode ser dividida em psoríase vulgar ou pustulosa e acomete a qualidade de vida das pessoas portadoras. Ademais, esta doença não só causa sintomas físicos como dores e irritações na pele, como também pode acarretar doenças psicológicas como a depressão, por ser estigmatizada na sociedade (DUBROVNIK, 2018).

De acordo com os estudos de Dubrovnik (2018), aproximadamente 30 a 61% dos casos de pessoas com psoríase (figura 14) são piorados quando estas pessoas se encontram em estado de estresse. Inclusive, quando os pacientes creem haver piora no estado da doença ao se sentirem estressados, isto faz com que se estressem ainda mais e os sintomas se tornam piores. Antigamente, se acreditava que esta doença era apenas uma doença de pele, mas hoje em dia já se sabe que na verdade ela não só afeta a pele como também as articulações, reduzindo a qualidade de vida de forma muito pior.

Figura 14- Placas escamosas eritematosas nitidamente demarcadas na Psoríase em placa clássica



Fonte: MedicinaNet, 2016. Disponível em <<https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/6644/psoriase.htm>>. Acesso em 03/11/22.

O estresse é fator de risco para doenças infecciosas e de pele. Todavia, há estudos que também associam o surgimento de câncer ao estresse crônico. Isto se dá principalmente pela redução das células Natural Killer (NK) que fazem a vigilância do organismo eliminando células neoplásicas que possam vir a se tornar tumores malignos além de também eliminar vírus, auxiliando na regulação da homeostase do organismo. As células natural killer, já mencionadas anteriormente, são classificadas como tipos distintos de linfócitos. Uma outra característica importante destas células é que ao destruir células tumorais, ela consegue distinguir as células malignas de células do próprio organismo e poupá-las (WHITESIDE e HERBERMAN, 1995).

O sistema imune, quando afetado por qualquer fator que leve a imunodepressão, também tem a defesa contra cânceres reduzida. Os estudos de Capriste *et al* (2017) mostram que reduções a níveis químicos que ocorrem no interior das células durante estresse emocional prolongado, pode causar modificações em células tornando-as cancerígenas. Após estas modificações, pode haver ainda a proliferação exacerbada destas células malignas, surgindo um câncer (CAPRISTE *et al*, 2017; DE SOUZA *et al*, 2022).

Outra consequência do estresse crônico é a diminuição dos linfócitos T citotóxicos, que também atuam na vigilância de células neoplásicas. O mecanismo de ação dos linfócitos T

citotóxicos envolve a ação da perforina e granzima que são proteínas que se aderem a membrana plasmática das células e induzem sua apoptose, reduzindo as chances de células malignas se proliferarem (LOPES e AMARAL, 2019).

Atualmente, se sabe que os cânceres causados por DNA-vírus que estão associados ao câncer como o HPV, EBV, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C são mais associados a fatores psicológicos do que os cânceres causados por substâncias químicas carcinogênicas. A imunodepressão pode acarretar no surgimento destes tumores uma vez que são as células NK e o linfócitos T citotóxicos que estão responsáveis por combaterem estas células malignas. Um exemplo de tumor que pode surgir é o Sarcoma de Kaposi (figura 15) associado ao tipo 6 do herpes vírus humano. Variados tipos de carcinomas são associados com as altas concentrações de TNF- $\alpha$  no organismo. Isso reduz a expressão de moléculas de MHC de classe 1 nas células, tornando a vigilância imunológica menos efetiva (REICHE, NUNES e MORIMOTO, 2005).

Figura 15 – Sarcoma de Kaposi, muito comum em indivíduos imunossuprimidos por HIV/AIDS.



Fonte: OPAS, 2018. Disponível em < <https://opas.org.br/o-que-e-sarcoma-de-kaposi-sintomas-tratamento-coca-tem-cura/>>. Acesso em 04/11/22.

Portanto, é importante que este tema seja ainda mais explorado no meio científico, através de mais pesquisas e discussão acerca do tema. No mundo contemporâneo, o estresse crônico está

muito presente na população e deve ser encarado como um problema de saúde pública, visto que causa todas as doenças e mudanças fisiológicas citadas no presente trabalho. Não apenas as doenças infecciosas são recorrentes em pessoas estressadas, mas até mesmo cânceres como o Sarcoma de Kaposi.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir deste trabalho, pode-se entender o estresse como um importante fator para a sobrevivência uma vez que serve como combustível em momentos de perigo, nos quais o indivíduo deve lutar por sua sobrevivência. Entretanto, quando em doses elevadas, se torna crônico e deixa de ser importante, tornando-se prejudicial para o organismo. Nestas condições, o estresse crônico torna-se um fator de risco para doenças infecciosas como a herpes labial e a candidíase e também para doenças não infecciosas como o câncer e a psoríase. Isto se dá pois o estresse influencia os mais diversos sistemas do corpo, incluindo o sistema imune.

A redução da capacidade do sistema imune, também chamada de imunodepressão torna o organismo suscetível a diversos tipos de infecção, que tendem a ser mais graves ou até mesmo letais em indivíduos imunodeprimidos.

Em suma, neste trabalho foi apresentada a contextualização e as definições do estresse e sua relação com o sistema imunológico, bem como o surgimento de doenças relacionadas a imunodepressão causada pelo estresse.

Logo, é de extrema relevância que o tema seja mais explorado através de mais estudos na área. O estresse acomete cerca de 90% da população mundial segundo a OMS e é um dos responsáveis por diversos tipos de doenças. Todavia, ainda há poucos estudos que se debrucem na área. Estudando este tema, é possível que cada vez mais sejam descobertas formas de reduzir o impacto do estresse na população mundial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 1581 p. ISBN 978-85-352-9074-5.

ANTUNES, J. ESTRESSE E DOENÇA: O QUE DIZ A EVIDÊNCIA?. **PSICOLOGIA, SAÚDE & DOENÇAS**, Portugal, v. 20, ed. 3, p. 590-603, 30 jul. 2019. DOI <http://dx.doi.org/10.15309/19psd200304>. Disponível em: <https://scielo.pt/pdf/psd/v20n3/v20n3a04.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2021.

BARARDI, C. R. M.; CAROBREZ, S. G.; PINTO, A. R. **Imunologia**. Florianópolis: Ministério da Educação, 2009. 179 p. ISBN 07.007.007-7.

CANDEIRA, M.C. **Os efeitos psicossomáticos do estresse**. Orientador: Prof. Cláudio Henrique Cerri e Silva. 2002. 24 p. Monografia (Licenciado em Ciências Biológicas) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2002.

CHROUSOS, G. P.; GOLD, P. W. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, [s. l.], ano 1992, v. 267, ed. 9, p. 1244-1252, 4 mar. 1992. DOI 10.1001/jama.1992.03480090092034. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/395527>. Acesso em: 1 ago. 2022.

CRUVINEL, W.M *et al.* Sistema Imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 50, ed. 4, p. 434-461, 18 maio 2010.

DA SAÚDE, Ministério. **MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLÓGICOS ESPECIAIS**. 5. ed. atual. Brasília: MS, 2019. 176 p. ISBN 978-85-

334-2746-4.

Disponível

em:

<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_centros\\_imunobiologicos\\_especiais\\_5ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2022.

DE SOUSA, M.B.C. *et al.* Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia**, [s. l.], v. 20, ed. 1, p. 2-11, janeiro a março 2015. DOI 10.5935/1678-4669.20150002.

Disponível

em:

<https://www.scielo.br/j/epsic/a/wLn5RGy9pVXSZKryWSPHXTF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 7 dez. 2021.

DE SOUZA, D. R. *et al.* **PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO ESTRESSE CRÔNICO E SEUS MECANISMOS: REVISÃO DE LITERATURA**. Orientador: Msc. Tallis Martins Cafieiro. 2022. 22 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Biomedicina) - Centro Universitário FG-UNIFG Guanambi-BA, Guanambi, Bahia, 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/23955>. Acesso em: 13 ago. 2022.

DE SOUZA, R. G. *et al.* A RELEVÂNCIA DOS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE, ESTRESSE E DEPRESSÃO. **Ciências Biológicas e de Saúde**, Aracaju, Brasil, ano 2015, v. 3, ed. 1, p. 37-57, Outubro 2015. DOI 2316-3143. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/2493>. Acesso em: 24 maio 2022.

DISFUNÇÕES no Sistema Imune Induzidas pelo Estresse e Depressão: Implications for the Development and Progression of Cancer. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**, [s. l.], ano 2005, v. 1, ed. 5, p. 19-28, 2005. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/273258908\\_Disfuncoes\\_no\\_Sistema\\_Imune\\_Induzidas\\_pelo\\_Estresse\\_e\\_Depressao\\_Implicacoes\\_no\\_Desenvolvimento\\_e\\_Progressao\\_do\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/273258908_Disfuncoes_no_Sistema_Imune_Induzidas_pelo_Estresse_e_Depressao_Implicacoes_no_Desenvolvimento_e_Progressao_do_Cancer). Acesso em: 4 nov. 2022.

DUBROVNIKU, S. **PSORIJAZA I STRES (PSORIASIS AND STRESS)**. Orientador: MR.SC.JOSIP LOPIŽIĆ, PROF. PSIHOLOG. 2018. 69 p. Trabalho de conclusão de curso (.) - ., Croácia, 2018.

DRAGOS, D.; TĂNĂSESCU, M.D. The effect of stress on the defense systems. **Journal of Medicine and Life**, Bucharest, Romania, v. 3, n. 1, p. 10-18, 19 jan. 2010.

FACCINI, A. M. *et al.* INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA IMUNIDADE. **Revista Científica da FMC.**, [s. l.], ano 2020, v. 15, ed. 3, p. 64-71, 2020. DOI 10.29184/1980-7813.rcfmc.312.vol.15.n3.2020. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/312>. Acesso em: 18 ago. 2022.

FAN, K. Q. *et al.* Stress-Induced Metabolic Disorder in Peripheral CD4+ T Cells Leads to Anxiety-like Behavior. **CellPress**, China, ano 2019, v. 179, p. 864-879, 31 out. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.001>. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(19\)31117-1?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867419311171%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)31117-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867419311171%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 31 out. 2022.

MASCELLA, V. *et al.* Stress, sintomas de ansiedade e depressão em mulheres com dor de cabeça. **Bol. Acad. Paulista de Psicologia**, São Paulo, Brasil, ano 2014, v. 34, ed. 87, p. 407-428, 2014. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1415-711X2014000200008](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-711X2014000200008). Acesso em: 1 ago. 2022.

GERAIX, J. **Estresse: Como ele abala as defesas do corpo?**. *Ciência Hoje*, [s. l.], v. 30, ed. 179, p. 20-25, janeiro/fevereiro 2002. Disponível em: [https://www.academia.edu/34020303/Estresse\\_como\\_ele\\_abala\\_as\\_defesas\\_do\\_corpo](https://www.academia.edu/34020303/Estresse_como_ele_abala_as_defesas_do_corpo). Acesso em: 7 dez. 2021.

MAIA, A.C. EMOÇÕES E SISTEMA IMUNOLÓGICO: UM OLHAR SOBRE A PSICONEUROIMUNOLOGIA. **Teoria, investigação e prática**, Portugal, ano 2002, v. 2, p.

207-225, 2002. Disponível em: <http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/5826>. Acesso em: 2 nov. 2022.

MARGIS, R. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Revista Psiquiatria**, [s. l.], ano 2003, v. 25, p. 65-74, 18 mar. 2003. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-81082003000400008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/Jfqm4RbzpJhbxskLSCzmgjb/#:~:text=Foi%20demonstrada%20um%20associa%C3%A7%C3%A3o%20positiva,transtornos%20de%20ansiedade%20e%20depressivos>. Acesso em: 1 ago. 2022.

NAOUM, P. C. Avanços Tecnológicos em Hematologia Laboratorial. **Rev.bras.hematol.hemoter**, São José do Rio Preto, Brasil, ano 2001, v. 23, ed. 2, p. 15-23, 2001. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-84842001000200010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/yfXWSTrvF9zyWfN5bpCxbCM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 ago. 2022.

NECA, C. S. *et al.* A influência do estresse sobre o sistema imunológico: Uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, Minas Gerais, v. 11, ed. 8, p. 1-6, 19 jun. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.18291>. Acesso em: 13 ago. 2022.

NETO, C. F. M. *et al.* Análise da percepção da fadiga, estresse e ansiedade em trabalhadores de uma indústria de calçados. **J Bras Psiquiatr**, Rio Grande do Norte, ano 2012, v. 61, p. 133-138, 11 ago. 2012. DOI <https://doi.org/10.1590/S0047-20852012000300003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/rpBzQySrMMh5fsmjT5pfc4Q/abstract/?lang=pt#:~:text=CONCLUS%C3%83O%3A%20A%20percep%C3%A7%C3%A3o%20de%20fadiga,e%20percebido%20entre%20os%20trabalhadores>. Acesso em: 1 ago. 2022.

PAULINO, C. A. *et al.* Associação entre estresse, depressão e tontura: uma breve revisão. **Revista Equilíbrio Corporal e Saúde**, São Paulo, Brasil, ano 2009, v. 1, p. 33-45, 2009. DOI <https://doi.org/10.17921/2176-9524.2009v1n1p%25p>. Disponível em: <https://seer.pgsskroton.com/reces/article/view/180#:~:text=A%20tontura%20pode%20estar%20a>

[ssociada,e%20tratamento%20dos%20dist%C3%BARbios%20vestibulares](#). Acesso em: 24 maio 2022.

ROCHA, T. P. O. *et al.* ANATOMOFISIOLOGIA DO ESTRESSE E O PROCESSO DE ADOECIMENTO. **Revista Científica da FMC**, [s. l.], ano 2018, v. 13, ed. 2, p. 31-37, Dezembro 2018. DOI <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.198.vol.13.n2.2018>. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/198>. Acesso em: 21 set. 2022.

RUELA, T. C. A.; RUELA, T. C. A. **As Principais Doenças Oportunistas que Acometem Pacientes Submetidos à Químio e à Radioterapia na cidade de Varginha no ano de 2005**. Orientador: Fransérgio Francisco dos Santos. 2006. 37 p. Trabalho de conclusão de curso (Biomedicina) - Centro Universitário do sul de Minas - UNIS/MG, Varginha, Minas Gerais, 2006. Disponível em: <http://repositorio.unis.edu.br/handle/prefix/1961>. Acesso em: 2 nov. 2022.

RUETER, M. A. *et al.* First Onset of Depressive or Anxiety Disorders Predicted by the Longitudinal Course of Internalizing Symptoms and Parent-Adolescent Disagreements. **Arch Gen Psychiatry**, Estados Unidos, ano 1999, v. 56, p. 726-732, Agosto 1999. DOI 10.1001/archpsyc.56.8.726. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10435607/>. Acesso em: 1 ago. 2022.

SANCHES, M. M.; TRAVASSOS, A. R.; DE ALMEIDA, L. S. A Relação Entre a Imunodepressão e o Desenvolvimento de Cancro Cutâneo. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, Portugal, ano 2017, v. 1, p. 69-72, 30 jan. 2017. DOI <https://doi.org/10.20344/amp.7997>. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7997>. Acesso em: 26 out. 2022.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; NETO, J. P. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista Psiquiatria Clínica**, [s. l.], ano 2008, v. 35, ed. 5, p. 196-204, 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000500004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/yj3WRdM8RzhQQj5zXdMTvrk/abstract/?lang=pt#:~:text=A1%C3>

%A9m%20disso%2C%20sabe%2Dse%20que,com%20o%20tipo%20de%20depress%C3%A3o.

Acesso em: 1 jun. 2022.

WHITESIDE, T.L.; HERBERMAN, R.B. The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer. **Current Opinion in Immunology**, [s. l.], ano 1995, v. 7, p. 704-710, 1995. DOI 10.1016/0952-7915(95)80080-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8573315/>.

Acesso em: 2 out. 2022.

WIECK, A. **O PAPEL DO ESTRESSE PSICOSSOCIAL NA ATIVAÇÃO IMUNE DURANTE O DESENVOLVIMENTO E NA VIDA ADULTA**. Orientador: Moisés Evandro Bauer. 2013. 169 p. Tese de Doutorado (Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular) - PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL, FACULDADE DE BIOCÊNCIAS, Rio Grande do Sul, 2013.

YAWN, B.P.; GILDEN, D. THE GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF HERPES ZOSTER. **Neurology**, Minnesota, EUA, p. 928-932, 2013. DOI <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a3516e>. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/81/10/928.short>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ZEFFERINO, R.; DI GIOIA, S.; CONESE, M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. **Brain and Behaviour**: Wiley Periodicals, Foggia, Itália, p. 1-15, 30 out. 2020. DOI 10.1002/brb3.1960. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7882157/pdf/BRB3-11-e01960.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2021.

ZUARDI, A.W. **FISIOLOGIA DO ESTRESSE E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE**. São Paulo, 2010. Disponível em: [https://www.ceppsim.com.br/pdf/fisiologia\\_estresse.pdf](https://www.ceppsim.com.br/pdf/fisiologia_estresse.pdf). Acesso em: 7 dez. 2021.