CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO- UNIFAMETRO
FARMÁCIA

JOZIELBA DOS SANTOS MATOS

O ESTRESSE E SEU IMPACTO SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

FORTALEZA
2021

JOZIELBA DOS SANTOS MATOS

O ESTRESSE E SEU IMPACTO SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Projeto de pesquisa apresentado a disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro – Unifametro – como requisito parcial para obtenção do título de farmacêutica.

Orientadora profa. º Me. Alanna Carla da Costa Belmino.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Ma. Alanna Carla da Costa Belmino
Orientador – **Centro Universitário Fametro- Unifametro**

Profª. Ma. Julia Aparecida Lourenço
Membro – **Centro Universitário Fametro- Unifametro**

Profª. Ma. Cínthia Regina da Silva Rebouças
Membro – **Centro Universitário Fametro- Unifametro**

FORTALEZA

2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho. Agradeço a Professora Me. Alanna Carla da Costa Belmino, por ter aceitado acompanhar-me neste projeto. O seu empenho foi essencial para a minha motivação à medida que as dificuldades iam surgindo ao longo do percurso.

Ás pessoas com quem conviveu ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

Gostaria de agradecer minha família. Especialmente, a um grande companheiro, Márcio Maia, meu eterno agradecimento que enfrentou tantas dificuldades para que eu pudesse estudar, seu valioso e incansável apoio foi definitivo em todos os momentos desse curso.

RESUMO

Estresse e eventos estressantes são comuns em nosso cotidiano a exposição continua de situações estressantes podem gerar consequências físicas e psíquicas ruins levando um desgaste continuo do indivíduo. Não existe uma causa determinante específica para os estados de estresse sendo muito variável de acordo com cada indivíduo e a sua maneira de interpretar e reagir às diversas situações dos quais é exposto diariamente, estando isso relacionado tanto a fatores afetivos, fisiológicos e comportamentais, além da própria capacidade do organismo de apresentar respostas às necessidades momentâneas que podem surgir. Este artigo buscou abordar a influência que o estresse exerce sobre o sistema imunológico mediados por ação dos hormônios que são necessários á respostas de adaptação do organismo, mas em níveis exacerbados pode gera processos patológicos.

Palavras-Chave: Estressores; Hormônios; Sistema Imune; Imunidade

ABSTRACT

Stress and stressful events are common in our daily lives, the continuous exposure to stressful situations can generate bad physical and psychological consequences, leading to a continuous wear of the individual. There is no specific determinant for stress states, being very variable according to each individual and their way of interpreting and reacting to the different situations to which they are exposed daily, which is related to affective, physiological and behavioral factors, in addition to the organism's own ability to provide answers to the momentary needs that may arise. This article sought to address the influence that stress exerts on the immune system, mediated by the action of hormones that are necessary for the organism's adaptive responses, but at exacerbated levels it can generate pathological processes.

.**Key words**: Stressors; Hormones; Immune System; Immunity

1 INTRODUÇÃO

Segundo Selye (1936), a definição de estresse seria a reação do organismo quando enfrenta situações além do limite, exige do organismo uma adaptação além do seu limite. No âmbito do trabalho e faculdades são percebidas as consequências de altos níveis de estresse, pelas licenças médicas, queda de produtividade, desmotivação, irritação, dificuldades nos relacionamentos interpessoais, doenças físicas e depressão. (LIPP, 2005)

É fato de que o estresse está ligado ao enfraquecimento das defesas imunológicas e o agravamento de enfermidades, porém os mecanismos pelos quais o estresse altera a imunidade ainda não estão bem esclarecidos. Após um período de estresse é comum o surgimento de uma gripe ou a freqüência do ressurgimento do herpes labial. Pesquisa recente na área de psiconeuroimunologia vem trazendo explicações sobre as vias em que o estresse afeta o sistema imunológico e diminuindo as defesas do organismo (BAUER, 2002).

O estresse é muito prejudicial à saúde, o estresse compromete a função imune, ao enfrentarmos situações estressantes o sistema imune pode ficar comprometido, as principais alterações desse comprometimento são: menor quantidade de linfócitos, mudanças em tipos de anticorpos para vírus de herpes latentes, presença elevada do vírus Epstein Barr (causador da mononucleose), do vírus de herpes oral (tipo1) e genital (tipo2) (NASCIMENTOS; TOLEDO; 2019).

Entretanto o estresse não é considerado uma doença transmissível, mas pode gerar diversas patologias, entre elas: diabetes, insônia, doenças cardíacas, obesidade, provocando milhões de mortes em todo o mundo. Porém, não quer dizer que o estresse causou todas essas patologias, e sim que o enfretamento de diversas situações estressantes exigiu do organismo uma adaptação a essas condições, e o aumento sobrecarrega o organismo que entra em colapso, ou seja, causa estresse e gerando doenças (RODRIGUES *et al*., 2016). A forma de como o indivíduo será afetada pelo estresse depende de como ele irá processar as informações e estímulos que recebe no cotidiano. Quando ocorre uma situação em que o indivíduo considera como ameaçador uma resposta de defesa é ativada provocando diversas respostas fisiológicas (MARGIS *et al*., 2003).

O estresse é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia, e que atinge mais de 90% da população mundial. Estudos vêm buscando entender a interação entre estresse e doença, contudo é de grande importância entender a fisiologia do estresse e como essas mudanças geradas no organismo pode causar doenças (FONSECA *et al*., 2015).

Em situações em que o organismo enfrenta fatores estressantes, passa a desenvolver uma capacidade de adaptação, que é denominado de Síndrome de Adaptação Geral (SAG), forçando o corpo a enfrentar e se adequar a fatores estressantes, que tanto podem ser situações positivas e motivadoras, como também geradoras de emoções negativas, gerando repostas imediatas (RODRIGUES *et al*., 2016).

A SAG é dividida em três fases, a fase de reação de alarme, de resistência e a de exaustão. Na primeira fase ocorre no momento após o início do confronto com fator estressante, consciente ou inconsciente. Quando ocorre uma maior duração do evento, se inicia a fase de resistência, nessa fase o organismo faz um esforço para adaptação e sobrevivência. Se não houver uma adaptação ou o agente estressante ser persistente, inicia-se a fase de exaustão, nessa fase pode ocorrer o surgimento de doenças no organismo. Em cada fase é desencadeado sintomas como resultado da resposta neuroendócrina ao agente estressante, a intensidade dos sintomas varia de acordo com cada fase da reação (SILVA, 2018).

É importante destacar que o estresse pode provocar um mau funcionamento nas funções fisiológicas de adultos e crianças, em situações em que o indivíduo sofre traumas mais agressivos como, a violência doméstica ou abuso infantil, os quadros de estresse podem se agravar.

Os fatores que ocasionam o estresse são classificados em externas internas, os de origem externa, geralmente são mudanças que o indivíduo não possui controle como, por exemplo, mudanças repentinas, acidentes ou doenças. E os fatores internos são aqueles que estão relacionados diretamente ao indivíduo e seu comportamento (LIPP& MALGRIS, 1998). Fatores estressantes podem ocasionar respostas de ansiedade para o indivíduo, que impactam o comportamento, o sistema endócrino e imunológico (Ray *et al.*, 2016).

O sistema imune possui a função de proteger e identificar substâncias estranhas no organismo. Estudos relatam que em situações estressantes que

estimulam o psicológico a desafios, podem modificar as respostas imunológicas, inicialmente ocorrem às alterações energéticas, que fica aparente no cansaço físico, o aumento da vontade incontrolável de dormir ou comer. As citocinas produzidas pelo sistema imune são responsáveis pelo aparecimento de febre, sono e a fadiga, ocasionando uma prostração no indivíduo (BOTTURA, 2007).

Assim que o indivíduo se encontra afetado por fatores estressantes, pode ser observado, um aumento nos números de neutrófilos e das células Natural Killer (NK) na corrente sanguínea em seguida uma diminuição dos linfócitos decorrente do aumento do cortisol. Tornando o organismo mais instável e mais propenso a desencadear infecções. O sistema imunológico luta contra o estresse através da imunidade inata, com auxílio dos monócitos e macrófagos e os constituintes da imunidade adaptativa através dos linfócitos. Portanto o estresse suprime a proliferação das respostas do sistema imune e humoral, por meio dos anticorpos que inibem a produção de linfócitos e citocinas, dificultando dessa maneira o sistema imune estimularem uma resposta inflamatória incapacitando o seu funcionamento. (FONSECA *et al*., 2015).

Devido a alterações hormonais em resposta ao estresse, os efeitos fisiológicos do corpo em geral são: o aumento do ritmo cardíaco e respiratória, ativação da resposta imune, aumento do fluxo sanguíneo para o cérebro e da utilização da glicose, perda de apetite sexual. Essas reações ocorrem num período curto, no caso em que os eventos estressantes sejam duradouros e constantes, será denominado de estresse crônico (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

Com essa exposição constante, pode ocasionar o declínio dos receptores serotoninérgicos no hipocampo, e o excesso de liberação de glicocorticoides, causando a neurotoxidade e perda neural, gerando um quadro depressivo. Durante o estado de estresse ocorre um desequilíbrio da imunidade, levando o aparecimento de doenças oportunistas, entendemos como isso que as alterações psicológicas se relacionam com as alterações fisiológicas. O órgão imune tais como, timo, baço e medula óssea, estão interligados por inervação do Sistema Nervoso Autônomo, portanto o sistema imune é regulado pelo cérebro. Contudo sistema imunológico protege o indivíduo de danos teciduais ocasionados pelo estresse (ROVERD *et al*.,2016).

Será apresentado, brevemente, como o organismo reage frente a situações de estresse buscando identificar os principais mecanismos em que o estresse impacta o sistema imunológico e os efeitos que causa na saúde do indivíduo.

2 METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão integrativa da literatura, que é um método que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo, assim, um corpo de conhecimento. Esse método permite a inclusão simultânea de pesquisa quase-experimental e experimental, combinando dados de literatura teórica e empírica, proporcionando compreensão mais completa do tema de interesse.

O estudo visou analisar a temática proposta, buscando o conhecimento a respeito da influência do estresse e o acometimento de doenças. Estabeleceu uma linha de investigação na qual foi conduzida a pesquisa cientifica, a fim de levantar o material necessário com a finalidade de estabelecer uma avaliação integrativa do que se propôs o estudo.

Posteriormente ao levantamento de todo material necessário a revisão seguiu sendo distribuída em fases distintas que foi avaliada separadamente. Primeiramente o estudo buscou o conhecimento teórico referente ao objeto estudado. Em seguida entender de que forma as emoções podem interagir com organismo. Após contextualizar possíveis doenças que são desencadeadas pelo estresse. E por fim verificou a conexão entre as emoções e doenças.

O critério de inclusão foi selecionar artigos que descreviam a fisiologia do estresse, sua relação com a imunidade e suas consequências do organismo, sintomas do estresse. Foram excluídos artigos que não abordaram os aspectos do estresse quando relacionados à imunidade.

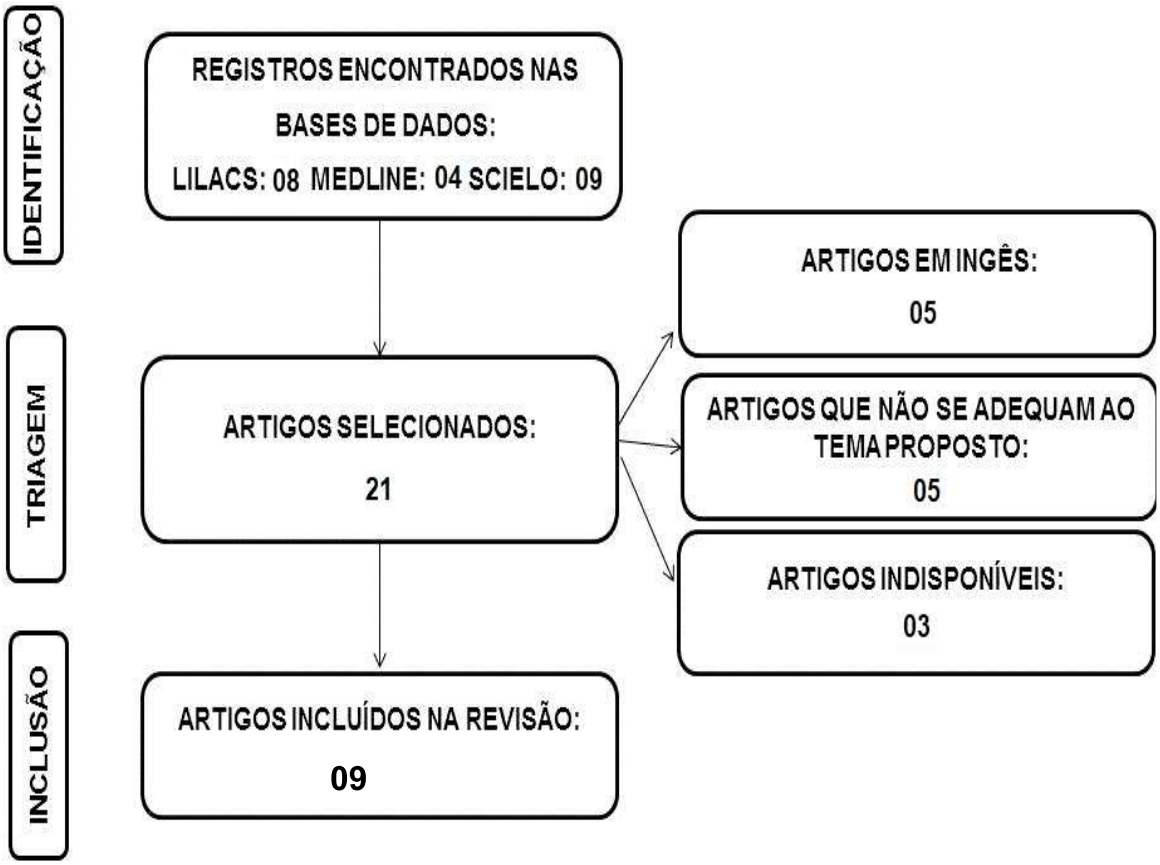
ANÁLISE DOS DADOS

Os principais resultados dos artigos selecionados foram apresentados na forma de quadros e fluxogramas. Foi realizada uma análise descritiva onde forneceu informações de base para análises quantitativas subsequentes.

3 RESULTADOS

Ao todo foram encontrados 54 artigos, sendo que apenas 9 estudos abrangeram os critérios de inclusão, conforme o fluxograma abaixo.

Fluxograma 01: Seleção dos artigos do período 2015 a 2021 relacionados a temática estresse e imunidade, mostrando a metodologia de inclusão e exclusão dos artigos:



Fonte: Produzido pelo próprio autor.

Abaixo o Quadro 01 demonstra a descrição individual de cada estudo nessa revisão selecionada.

Quadro 01: Descrição dos artigos selecionados de acordo com o Título, Autor, Objetivos, Resultados e Conclusão dos mesmos.

TÍTULO	AUTOR	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Disfunções no Sistema Imune Induzidaspelo Estresse e Depressão: Implicações no Desenvolvimento e Progressão do Câncer.	REICHE; NUNES; MORIMOTO, 2015.	Apresentar uma revisão de estudos experimentais realizados em modelos animais, estudos em humanos e evidências clínicas de que vários componentes celulares e moleculares dos sistemas neuroimunoendrócrinoestão comprometidos no estresse crônico e na depressão ediscutir as implicações clínicas da imunomodulação do estresse psicológico associado ao desenvolvimento e progressão do câncer.	O estresse e a depressão foram associados com uma diminuição da atividade das células T citotóxicas e natural killer, afetando os processos de imunovigilância contra tumores e de controle do desenvolvimento e acúmulo de mutações somáticas e instabilidade genômica.	Conclui-se que intervenções psiquiátricas e psicofarmacoterapêuticas que aumentam a capacidade de enfrentamento e que reduzem o estresse afetivo mostram-se benéficas para a sobrevida de pacientes com câncer. Um melhor entendimento das comunicações bidirecionais entre os sistemas neuroimuno endócrino poderá contribuir para a utilização de novas estratégias clínicas e terapêuticas em oncologia.
Abordagem psiconeuroimunológica sobre o câncer: relação entre o estresse e o Desenvolvimento tumoral	RAMOS, 2017.	Correlacionar como o meio pode influenciar na resposta contra o câncer e no seu prognóstico, destacando a atuação do sistema	Verificou-se que o estresse agudo e/ou crônico desregula o organismo deixando-o susceptível a diversas alterações e doenças. A principal e com maior	Considerando o câncer como estresse, seja crônico ou agudo, observa-se que a partir desse agente estressor, todo organismo é desequilibrado. Sinalizadores neurais como

		imunológico, sistema endócrino e sistema nervoso.	importância no mundo é o câncer.	neurotransmissores e hormônios respondem ao estresse, ativando o sistema imunológico que não consegue exercer suas funções.
Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico	PAGLIARONE; SFORCIN, 2019.	Abordar os principais mecanismos envolvidos durante o estresse, seu impacto sobre o sistema imunológico e sua relação com doenças.	Alterações psicológicas e comportamentais estão associadas a alterações fisiológicas, evidenciando a comunicação entre os sistemas imune, endócrino e nervoso durante o estresse. Devido aos efeitos imunossupressores dos glicocorticoides, o estresse tem um importante papel na etiologia de muitas doenças, sendo prejudicial à saúde.	Conclui-se que o estresse é importante para a garantia da nossa sobrevivência, somente passando a ser um fator de risco quando o organismo não consegue adaptar-se frente ao estímulo estressor. Muitas terapias relaxantes, como massagens, prática de esportes, dentre outras, estão sendo cada vez mais empregadas e procuradas pelas pessoas nos dias atuais como medidas preventivas contra os males do estresse.
Estresse emocional e sua influência na saúde bucal	ALMEIDA; GUIMARÃES; ALMEIDA, 2018.	Abordar a influência do estresse na manutenção de agravos à saúde bucal, discorrendo sobre a conduta do cirurgião dentista diante dessa condição.	Os resultados apontam significativa relação entre o estresse emocional e efeitos no organismo, tais como: alteração do sistema imunológico, exacerbação da resposta inflamatória, influência sobre bactérias específicas, hiperatividade muscular, alterações comportamentais e	Com base na literatura e nos resultados encontrados, sugere-se que o estresse emocional é um fator etiológico importante na predisposição ou perpetuação de determinados problemas bucais, podendo se tornar um complicador quando combinado com outros fatores.

			modificação da tolerância do indivíduo.	
Reflexões sobre a influência do estresse crônico na Transformação de células saudáveis em células cancerígenas	CAPRISTE; MORAES; SAILER; CARDOSO; PRETO, 2017.	Discutir, a partir de análise reflexiva, a influência do estresse crônico na transformação de células saudáveis em células cancerígenas.	Sabe-se que existe uma relação entre as emoções e as funções imunes. O organismo reage ao receber estímulos estressores, acionando reações do sistema nervoso, endócrino e imunológico. A partir daí, ocorre a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que faz aumentar os níveis de cortisol que, ligado a receptores nos leucócitos, causa imunossupressão. Um estresse emocional prolongado aos poucos causa no organismo diminuições químicas aptas a conceber alterações celulares funcionais. Essas células passam a ter um comportamento anormal e se multiplicam desordenadamente numa velocidade mais rápida que as células normais, podendo resultar em células cancerígenas.	Pode-se concluir que o estresse emocional crônico pode favorecer alterações no sistema imunológico e resultar na proliferação de células malignas.
Influência do estresse na imunidade	FACCINI; SILVEIRA;	Avaliar as propriedades gerais da imunidade, os agentes estressores, os	O estresse crônico é um problema mundial e favorece o aparecimento de várias doenças	Concluímos que o estresse é um importante fator para garantir a nossas sobrevivência, mas se o

	RANGEL; SILVA, 2020.	hormônios envolvidos e a resposta imunológica ao estresse.	metabólicas, emocionais e crônicas, além de deprimir o sistema imunitário, em especial o linfócito T auxiliar, pela ação do cortisol. O cortisol, no estresse agudo e crônico é responsável pela imunossupressão por intermédio das interleucinas.	organismo não se adaptar frente ao estimulo agressor, pode constituir-se fator de risco para o desencadeamento de diversas doenças por desestabilização do sistema imunitário.
Influência do estresse sobre o sistema imunológico	FONSECA; GONÇALVES; ARAÚJO, 2021	Abordar a influência que o estresse exerce sobre o sistema imunológico, e discutir o papel do cortisol, adrenalina e noradrenalina, sobre ativação ou inibição das células leucocitárias, descrevendo os benefícios e malefícios dos hormônios do estresse.	Os hormônios do estresse são necessários à resposta de adaptação geral do organismo, porém em níveis exacerbados, o cortisol liberado pode gerar processos patológicos. Pesquisas realizadas indicam que algumas doenças acometem mais o sexo feminino, pois somados ao estresse ainda estão expostas à alterações hormonais. Estudos mostram que o cortisol é importante na gliconeogênese e estimula a lipólise, põem a hipercolesterolemia, favorece a obesidade, osteoporose, diabetes, problemas gastrointestinais e supressão do sistema imune. A supressão do sistema imunológico, se dá por meio dos	O estresse, portanto, reduz a capacidade de proliferação e ação dos leucócitos, através da ação de hormônios sobre interleucinas, principalmente o cortisol, quando liberado cronicamente.

			mediadores químicos, as interleucinas.	
Alterações imunológicas relacionadas ao estresse em período acadêmico	SCHONS; BIEGER; SIEBERT, 2021.	Analisar e descrever as principais alterações imunológicas advindas do estresse acadêmico, bem como, aprimorar o conhecimento disponível na literatura atual e a partir deste, complementar a produção científica já existente.	O desenvolvimento do presente estudo possibilitou-nos uma detalhada observação das alterações decorrentes do estresse no sistema imune. Neste sentido, foi observado que em um primeiro momento, ocorre aumento da secreção de glicocorticóides pela glândula adrenal, tendo como exemplo o cortisol, considerado o hormônio do estresse. Além disso, foi observado que o estresse induz alterações em células relacionadas ao sistema imune, onde foi citada redução nos níveis de monócitos e na proliferação de linfócitos, com diminuição específica dos linfócitos B, T CD4 e TCD 8, somada a uma diminuição do número e da citotoxicidade das células NK, com aumento, porém, deste último tipo celular em seu estado imaturo. O mesmo ocorre com as citocinas, que têm seus níveis modulados em decorrência da exposição ao estresse. Outros sim, no que se	Contudo, dentre os resultados encontrados, pode-se concluir que o estresse que atinge diversos universitários e por causar sérias consequências no desempenho acadêmico destes, bem como em seus sistemas neuroendócrino e imune, com alterações a nível de liberação de glicocorticoides e em células e moléculas envolvidas na defesa do organismo.

			refere ao estresse agudo, foi constatado um aumento da secreção de IgA salivar durante este período.	
Estresse, depressão e imunidade a infecções	JUSTO; GAETTI-JARDIM JÚNIOR; SCHWEITZER, 2017.	Discutir, através de revisão de literatura, a interação entre o estresse, a depressão psicológica e a susceptibilidade a infecções.	O estresse mostrou-se capaz de afetar negativamente a reatividade imunológica, principalmente pela diminuição da atividade de células "natural killer" e linfócitos T4 e T8, além de reduzir a secreção de imunoglobulinas na saliva e a resposta humoral.	Conclui-se que inúmeras são as consequências de sua manutenção prolongada, incluindo-se o aumento da susceptibilidade a infecções.

Fonte: produzido pelo próprio autor.

4 DISCUSSÃO

A partir dos estudos que foram incluídos nesta revisão, o de Reiche e colaboradores (2015) mostra que situações de estresse crônico podem gerar alteração de vários componentes da resposta imune. As alterações mais consistentes encontradas no estudo em questão foram leucocitose, neutrófila, redução da resposta linfoproliferativa mitógenos e da atividade fagocítica dos neutrófilos, elevação dos níveis séricos das catecolaminas, cortisol basal, dos componentes do complemento C3 e C4, das proteínas de fase aguda, dos anticorpos específicos contra vírus de infecções latentes, das citocinas TNF-α, IL-1 e IL-6 e uma mudança no balanço da resposta imune mediada pelos linfócitos Th1 e Th2.

Os autores Reiche e colaboradores (2015) citam ainda que durante situações de estresse, ocorre liberação de mediadores solúveis como neuropeptídios, neurotransmissores, citocinas e hormônios pelo sistema nervoso central, de hormônios pelo sistema endócrino e de citocinas pelo sistema imunológico, que exercem um papel inibitório e/ou estimulatório nestes sistemas.

O estresse causa maior susceptibilidade a doenças e compromete a função do sistema imune. Com o avanço dos estudos sobre o tema, percebeu-se o efeito do estresse em processos celulares como o dano do DNA celular, a produção de células anormais e a alteração das defesas do organismo como as enzimas que destroem substâncias químicas carcinogênicas, os processos de reparo do dano do DNA celular e a apoptose ((MCDONAL D*et al*., 2013).

Corroborando as afirmações acima, o estudo de Reiche e colaboradores (2015), apontam que o estresse e a depressão estão associados com processos resultantes da inflamação crônica como um aumento das substâncias oxigênio reativas, fatores de crescimento, fatores angiogênicos e proteases, o que contribuiria para o desenvolvimento de crescimento de certos tipos de tumores.

Ramos (2017), em seu estudo aqui incluso, e que tem como título “abordagem psiconeuroimunológica sobre o câncer: relação entre o estresse e o desenvolvimento tumoral” destaca que o estresse agudo e/ou crônico desregula o organismo deixando-o susceptível a diversas alterações e doenças, sendo responsável por alterações tanto na quantidade quanto na eficácia da ação dos hormônios, citocinas e neurotransmissores (Figura 2).

Também chamado de desequilíbrio, o estresse é reconhecido em duas diferentes periodicidades. A primeira é a aguda e não duradoura e a segunda é a crônica, persistente, duradoura e responsável por consequências na saúde e no declínio da resposta imunológica. Um estímulo que é captado pelo organismo, logo é encaminhado ao cérebro e uma vez a informação conduzida o cérebro funcionará como um processador e transmissor de dados, estimulando a liberação de substâncias e gerando uma resposta neuroimunológica. Um estímulo depende da intensidade, duração e frequência, podendo desencadear alterações energéticas, funcionais e estruturais, portanto, qualquer desequilíbrio psicológico ou físico pode ocasionar alterações (MCDONALD *et al*., 2013).

De acordo com McEwen (2008), as experiências estressantes incluem estressores físicos como as infecções (patógenos ou toxinas) e lesão tecidual e estressores psicológicos como os principais eventos da vida (luto, separação conjugal, isolamento social, desemprego), trauma, abuso sexual, fatores relacionados ao ambiente familiar, ao trabalho ou a vizinhança.

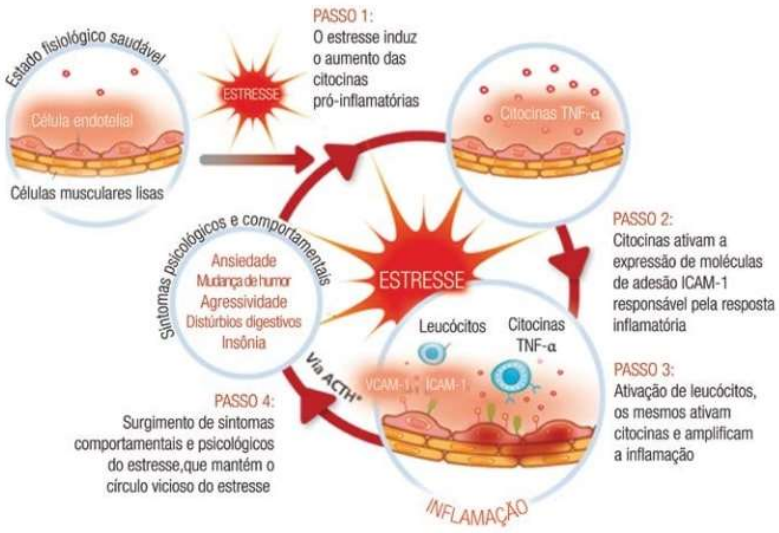
Sinalizadores neurais como neurotransmissores e hormônios respondem ao estresse, ativando o sistema imunológico que não consegue exercer suas funções. O sistema tenta combatê-lo e na maioria das vezes, além de não ter a capacidade, forma um microambiente favorável aquelas células mutadas (RAMOS, 2017).

Ainda nesta revisão integrativa, Pagliarone e Sforcin (2019) afirmam que as respostas ao estresse ativam o sistema simpatoadrenomedular e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, com conseqüente liberação de catecolaminas e glicocorticóides, respectivamente. Alterações psicológicas e comportamentais estão associadas a alterações fisiológicas, evidenciando a comunicação entre os sistemas imune, endócrino e nervoso durante o estresse. Devido aos efeitos imunossupressores dos glicocorticóides, o estresse tem um importante papel na etiologia de muitas doenças, sendo prejudicial à saúde. Como consequência do estresse, há o desenvolvimento de enfermidades, como depressão, câncer e doenças inflamatórias crônicas, além de maior susceptibilidade a infecções causadas por microrganismos.

As citocinas são importantes na investigação dos mecanismos da resposta ao estresse, uma vez que são polipeptídios produzidos pelas células imunológicas em resposta a qualquer desequilíbrio da homeostase, como injúrias, inflamações e infecções (KARIAGINA*et al*., 2004). Ver mecanismo na Figura 2.

Uma exacerbada resposta inflamatória, tanto por células imunes quanto cerebrais, pode ser provocada por qualquer desequilíbrio entre a produção de citocinas pró- e anti-inflamatórias, com predomínio das inflamatórias, culminando em um impacto no comportamento e no humor, ou até mesmo à progressão de doenças neurodegenerativas (PAGLIARONE; SFORCIN, 2019).

Figura 2: Mecanismo pelo qual as citocinas ativam uma resposta inflamatória



Fonte: (manipulados-serenzo-diminuir-sintomas-do-stress)

Os órgãos linfóides primários e secundários que são inervados por fibras nervosas noradrenergicas do sistema nervoso autônomo, também tem relação com a resposta ao estresse. A íntima associação destes terminais nervosos com as células imunológicas facilita a interação neuro-imune direta através de junções neuroefetoras. Norepinefrina, substância P e outros neurotransmissores são liberados nestas junções, podendo, subsequentemente, alterar a atividade das células imunes tanto à distância quanto proximamente (YANG; GLASER, 2012).

Também incluso nesta revisão, o estudo de Almeida e colaboradores (2018), relata o estresse emocional e sua influência na saúde bucal. Observou-se que o estresse emocional gera mecanismos responsivos e efeitos no organismo, tais como: alteração do sistema imunológico, exacerbação da resposta inflamatória, influência

sobre bactérias específicas, hiperatividade muscular, alterações comportamentais e modificação da tolerância do indivíduo.

Vale salientar que estresse emocional, ansiedade e depressão possuem mecanismos psicofisiológicos danosos à saúde, a resposta ao estresse envolve um complexo conjunto de alterações em vários sistemas do organismo, com destaque ao hormônio cortisol, que é capaz de gerar prejuízos quando liberado em excesso. O estresse crônico é capaz de ocasionar alterações imunológicas e inflamatórias (impacto fisiológico), assim como alterações nos hábitos de higiene (impacto comportamental), podendo exacerbar a doença periodontal, em especial, a periodontite crônica (ALMEIDA *et al*., 2018).

A etiologia das disfunções temporomandibulares já foi atribuída aos problemas de oclusão. Posteriormente, observou-se que a maioria dos pacientes também enfrentavam distúrbios emocionais, a partir de então, o aspecto psicológico foi percebido como um importante fator etiológico (OLIVEIRA *et al*., 2012).

Em consonância com isso, Almeida e colaboradores (2018) citam que as alterações psicoemocionais crônicas podem interagir com outros fatores e modificar a tolerância do indivíduo, desencadeando ou perpetuando os sintomas periodontais. Por outro lado, a ausência dos fatores psicológicos pode dificultar o desenvolvimento da disfunção.

Oliveira (2012) afirma que as desordens temporomandibulares representam um estado profundo de reação ao estresse, podendo ser consideradas de origem psicossomática. A disfunção temporomandibular pode mostrar associação com a depressão, ambas relacionadas com a desregulação da secreção do hormônio cortisol.

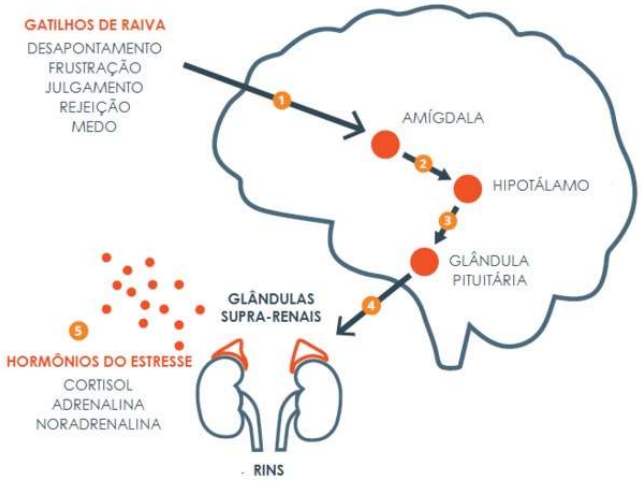
Capriste e colaboradores (2017) realizaram um estudo que tinha como objetivo discutir a partir de análise reflexiva, a influência do estresse crônico na transformação de células saudáveis em células cancerígenas.

Após a pesquisa, evidenciou-se que o organismo reage ao receber estímulos estressores, acionando reações do sistema nervoso, endócrino e imunológico. A partir daí, ocorre a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que faz aumentar os níveis de cortisol que, ligado a receptores nos leucócitos, causa imunossupressão. Um estresse emocional prolongado, aos poucos, causa no organismo diminuições químicas aptas a conceber alterações celulares funcionais. Essas células passam a

ter um comportamento anormal e se multiplicam desordenadamente numa velocidade mais rápida que as células normais, podendo resultar em células cancerígenas.

A liberação exacerbada e prolongada de cortisol é extremamente maléfica ao organismo, pois, ao ligar-se a receptores presentes no interior dos leucócitos, ocasiona, na maioria das vezes, uma imunossupressão (DALRI*et al*., 2014). Ver figura 3.

Figura 3: Demonstra como o organismo libera os hormônios em momento de tensão e prepara o corpo para uma reação.



Fonte: Juliana Diana Professora de Biologia e Doutora em Gestão do Conhecimento (https://www.todamateria.com.br/hormônios/)

Os glicocorticoides possuem ação anti-inflamatória durante o estresse, reduzem a produção de interleucina (IL-2), citocina importante secretada pelas células T, que ativa e induz a proliferação celular; inibem a síntese e secreção de outras citocinas (incluindo IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral e interferon-g) responsáveis pela regulação da imunidade celular. Dessa forma, indivíduos sob o estresse crônico podem apresentam debilidades do sistema imunológico. A migração, distribuição e localização de leucócitos pelo organismo são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas imunológicas (BAUER, 2004).

Ao receber o estímulo do estressor, o organismo reage, acionando reações no sistema nervoso, endócrino e imunológico, por meio de estimulação do hipotálamo e do sistema límbico, estruturas que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC). Uma das funções básicas do SNC é a regulação, que mantém a estabilidade do organismo por meio de diversas funções, sendo uma delas as funções vegetativas,

que asseguram sua organização e funcionamento. Dessa forma, a comunicação entre as emoções e as funções imunes pode aumentar a vulnerabilidade a doenças infecciosas ou tumores malignos (FAVASSA *et al*., 2005).

O estudo de Faccini e colaboradores (2020), incluído nessa revisão integrativa, mostrou que o estresse crônico é um problema mundial e favorece o aparecimento de várias doenças metabólicas, emocionais e crônicas, além de deprimir o sistema imunitário, em especial o linfócito T auxiliar, pela ação do cortisol. O cortisol, no estresse agudo e crônico é responsável pela imunossupressão por intermédio das interleucinas.

Ainda nessa revisão, Fonseca e colaboradores (2021), ao abordarem a influência que o estresse exerce sobre o sistema imunológico, e discutir o papel do cortisol, adrenalina e noradrenalina, sobre ativação ou inibição das células leucocitárias, descrevendo os benefícios e malefícios dos hormônios do estresse, detectaram que os hormônios do estresse são necessários à resposta de adaptação geral do organismo, porém em níveis exacerbados, o cortisol liberado pode gerar processos patológicos. Algumas doenças acometem mais o sexo feminino, pois somados ao estresse ainda estão expostas às alterações hormonais. O cortisol é importante na gliconeogênese e estimula a lipólise, porem a hipercolesterolemia, favorece a obesidade, osteoporose, diabetes, problemas gastrointestinais e supressão do sistema imune. A supressão do sistema imunológico, se dá por meio dos mediadores químicos, as interleucinas. (MCDONAL D*et al*., 2013)

Os autores em questão, mencionam ainda que o estresse reduz a produção de várias interleucinas, e principalmente, a interleucina-2 (IL-2), a proliferação dos linfócitos Th1 e Th2, e influencia também os monócitos, as células Natural Killer, podendo assim desencadear a supressão da resposta de todo o sistema (FONSECA *et al*., 2021).

Durante o estresse, ocorre uma inibição na produção de IL-12, tanto pela ação do cortisol como das catecolaminas, resultando na mudança do equilíbrio entre respostas Th1/Th2, com a diminuição das atividades Th1 e aumento das Th2, conseqüentemente têm-se diminuição da imunidade celular e um aumento da imunidade humoral. Após o estresse, ocorre um aumento significante do número de neutrófilos no sangue e uma diminuição importante na contagem de linfócitos, com exceção das células NK 7,16,18 (FACCINI*et al*., 2020).

No início do estresse há um aumento expressivo do número de neutrófilos na corrente sanguínea, das células NK (Natural Killer), e posteriormente, acontece uma redução na contagem de linfócitos em função do aumento de cortisol. Partindo desse ponto de vista, no estresse crônico, os níveis de cortisol permanecem elevados, o potencial de defesa do organismo se torna mais instável e mais suscetível a infecções, disseminação do câncer e até mesmo doenças autoimunes (BAUER, 2002).

Outro artigo incluído nessa revisão integrativa, o estudo de Schons e colaboradores (2021) tinha o objetivo de analisar e descrever as principais alterações imunológicas advindas do estresse acadêmico, bem como, aprimorar o conhecimento disponível na literatura atual e a partir deste, complementar a produção científica já existente. Neste sentido, foi observado que ocorre aumento da secreção de glicocorticoides pela glândula adrenal, tendo como exemplo o cortisol, considerado o hormônio do estresse.

Além disso, foi observado que o estresse induz alterações em células relacionadas ao sistema imune, onde foi citada redução nos níveis de monócitos e na proliferação de linfócitos, com diminuição específica dos linfócitos B, T CD4 e TCD 8, somada a uma diminuição do número e da citotoxicidade das células NK, com aumento, porém, deste último tipo celular em seu estado imaturo. O mesmo ocorre com as citocinas, que têm seus níveis modulados em decorrência da exposição ao estresse. Outros achados, no que se refere ao estresse agudo, foi constatado um aumento da secreção de IgA salivar durante este período (SCHONS*et al*., 2021).

Lipp (2010) explica que a ocorrência do estresse no organismo se dá em quatro etapas distintas, podendo, portanto, ser classificado como modelo quadrifásico do estresse (Figura 4). A primeira fase, chamada de fase de alerta, é caracterizada pelo aumento da motivação, de entusiasmo e de energia por parte do indivíduo, portanto, também é considerada a fase positiva. Atrelado a isso, neste momento, podem ser percebidos sinais como tensão ou dor muscular, azia, problemas de pele, irritabilidade sem causa aparente, nervosismo, sensibilidade excessiva, ansiedade e inquietação.

Na segunda fase, conhecida como fase de resistência, o organismo busca se reequilibrar, o que demanda grande quantidade de energia. Este gasto extremo de energia pode acarretar em episódios de falta de memória e extremo cansaço. Já na terceira etapa, considerada a fase de quase-exaustão, as defesas do organismo começam a apresentar problemas, e o indivíduo começa a oscilar entre momentos de

bem-estar e tranquilidade e momentos de desconforto, cansaço e ansiedade. Entre os sintomas que podem ser percebidos na fase de quase-exaustão estão o cansaço mental, dificuldade de concentração, apatia, impotência sexual, corrimentos, infecções ginecológicas, problemas de pele, tumores, queda de cabelo, gastrite ou úlceras, perda ou ganho de peso, crises de pânico, pressão alta, alteração nos níveis de colesterol e triglicerídeos, entre outros (LIPP, 2010).

Por fim, na quarta etapa, chamada de fase de exaustão, os sintomas se assemelham a primeira fase, porém manifestam-se com maior intensidade. São manifestações características de tal etapa o aumento de estruturas linfáticas, depressão e exaustão física. É nesta etapa que patologias diversas podem se manifestar (LIPP, 2010).

Figura 4: Curvas e fases do estresse

Fonte: - Ansiedade, estresse, sintomas de TDAH e desempenho em candidatos no exame da Ordem dos Advogados do Brasil/RS.

Também incluído nessa revisão integrativa, o estudo de Justo e colaboradores (2017) buscou discutir, através de revisão de literatura, a interação entre o estresse, a depressão psicológica e a susceptibilidade a infecções. Como resultados comprovou-se que o estresse é capaz de afetar negativamente a reatividade imunológica, principalmente pela diminuição da atividade de células “natural killer” e linfócitos T4 e T8, além de reduzir a secreção de imunoglobulinas na saliva e a resposta humoral.

Os neurotransmissores como acetilcolina, serotonina, norepinefrina e dopamina exercem influência sobre a reatividade imunológica e são capazes de se ligarem a receptores na superfície de linfócitos e células do sistema mononuclear

fagocitário, as mesmas associadas aos quadros depressivos. Por outro lado, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode ser profundamente modificado pela ação de citocinas como a IL-1, TNF-α, IFN-α, IFN-γ. A resposta imune celular está ligada à expressão de IL-12 por células apresentadoras de antígenos e pode ser profundamente deprimida por corticosteróides, norepinefrina e histamina, liberadas abundantemente em condições estressantes, ao mesmo tempo em que estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando os quadros depressivos (JUSTO *et al*., 2017).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme a revisão realizada neste trabalho, que teve como objetivo identificar os principais mecanismos em que o estresse impacta o sistema imunológico e os efeitos que causa na saúde do indivíduo, constatou-se que o estresse agudo e/ou crônico desregula o organismo deixando-o susceptível a diversas alterações e doenças, sendo responsável por alterações tanto na quantidade quanto na eficácia da ação dos hormônios, citocinas e neurotransmissores.

Observou-se que, como consequência do estresse, há o desenvolvimento de enfermidades, como depressão, câncer e doenças inflamatórias crônicas, além de maior susceptibilidade a infecções causadas por microrganismos. Qualquer desequilíbrio na homeostase proveniente do estresse na homeostase gera injúrias, inflamações e infecções. O estresse emocional provoca exacerbação da resposta inflamatória, influência sobre bactérias específicas, hiperatividade muscular, alterações comportamentais e modificação da tolerância do indivíduo. O estresse crônico também pode exacerbar a doença periodontal, em especial, a periodontite crônica.

Conclui-se com este estudo, que é imprescindível o entendimento da funcionalidade do organismo durante o estresse e seu impacto na resposta imune, visto a importância da observação de que problemas fisiológicos e emocionais podem influenciar em alterações no organismo. Se o problema estressante não for tratado, ele pode vir a se transformar em uma doença física. O profissional de saúde deve estar preparado para compreender este tipo de situação e direcionar o paciente para o tratamento adequado. Faz-se necessário melhorar hábitos por meio de exercícios físicos, acompanhamento psicológico e lazer, para que o equilíbrio seja recobrado.

Essa pesquisa servirá de subsídio para a construção de ações inerentes ao atendimento psicoemocionais, com anamnese e exame físico detalhados, individualização do plano de tratamento e encaminhamento multiprofissional quando necessário, além da conscientização de melhorias nos hábitos por meio de exercícios físicos, acompanhamento psicológico e lazer, auxiliando os indivíduos a atingir seus objetivos, esclarecendo dúvidas e desmistificando os muitos conceitos errôneos reproduzidos sobre o estresse, visando melhorar a qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

ALVES, GlaucieJussilane; PALERMO-NETO, João.**Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune**. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 29, nº 4, pág. 363–369, 3 atrás. 2007.

ARAUJO, S.R.C.; MELLO,M. T.; LEITE J. R.**Transtornos de ansiedade e exercícios físicos.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.29, n. 2, p. 164-171, 2007.

ALMEIDA, Renato Silva de et al. **Estresse emocional e sua influência na saúde bucal.** DêCiência em Foco. ISSN: 2526-5946. 2018; 2(1): 78-102

Bauer ME, Perks P.;Lightman SL, Shanks N. **Restraint stress is associated with changes in glucocorticoid immunoregulation**. Physiology & Behavior, v. 73, p. 525-32, 2001.

Bauer MV. **Como os fatores psicológicos influenciam o surgimento e progressão do câncer?**Revbrasoncol clin;1(1):33-40.

Biondi M, Pancheri P. **Clinicalresearchstrategiesinpsychoimmunology: a reviewof 46 humanresearchstudies**(1972-1992). In: Leonard BE, Miller K. Stress, theimmunesystemandpsychiatry. Chichester: John Wiley& Sons Ltd. 2006, 85-111.

Bauer, Moisés Evandro Bauer. **Estresse como ele abala as defesas do corpo**. Instituto de Pesquisas Biomédicas e Faculdade de Biociências, Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2002. 2 0 .Ciência Hoje • vol. 30 • nº 179.

Capriste MLP, Moraes ND de, Sailer GC et al.**Reflexões sobre a influência do estresse crônico na transformação de células saudáveis em células cancerígenas**. Revenferm UFPE online., Recife, 11(6):2473-9, jun., 2017.

Dalri RCMB, Silva LA da, Terra FS, Robazzi MLCC. **Carga horária dos enfermeiros de emergência e sua relação com estresse e cortisol salivar**. J Nurs UFPE online [Internet]. 2014;8(10):3358-68.

Ferreira Clílton, Kraüss de Oliveira, **Influência do exercício físico agudo sobre a resposta inata demacrófagos e neutrófilos de ratos sedentários**. Universidade Metodista. Piracicaba, 2006.
Favassa CTA, Armiliato N, Kalinine I. **Aspectos fisiológicos e psicológicos do estresse.**RevpsicolUnc [Internet]. 2005;2(2):84-92.

FACCINI, A. M. et al. **Influência do estresse na imunidade**. Revista Cientifica da FMC. Vol. 15, nº 3, 2020.

FONSECA. Neura Cirqueira et al. **Influência do estresse sobre o sistema imunológico.** Brasília, 2021.

GUYTON & HALL. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12ºed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1050p.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 864p.

JUSTO, M. P.; GAETTI-JARDIM JÚNIOR, E.; SCHWEITZER, C. M. **Estresse, depressão e imunidade a infecções.** ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION, v. 6, 26 nov. 2017.

Kariagina A, Romanenko D, Ren S, Chenoskova V. **Hypothalamic-pituitarycytokine network. Endocrinology**, v. 145, p. 104-12, 2004.

LIPP, M. E. N. (Org.) **O stress do professor**. Campinas: Papirus, 2006.

Lipp, M. E. N., Malagris, L. E. N., & Novais, L. E. 2007. **Stress ao longo da vida**. São Paulo: Editora Ícone.

LIPP, M. E. N. **Mecanismos neuro psicofisiológicos do estresse: teoria e aplicaçõesclínicas.** 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2010.

LIPP, Marilda E. Novaes; TANGANELLI, M. Sacramento. **Stress e qualidade de vida em magistrados da justiça do trabalho: diferenças entre homens e mulheres.**Psicologia: reflexão e crítica, v. 15, n.3, p. 537-548, 2002. .
McEwen B. **Protectiveanddamagingeffectsof stress mediators**. N Engl J Med2008; 338: 171-179.

MCDONALD, P. G; O'CONNELL, M.; LUTGENDORF, S. K. **sychoneuroimmunologyandcancer:** A decadeofdiscovery, paradigm shifts, andmethodologicalinnovations. Brain, Behavior, AndImmunity, Amsterdam, v.30, p.1-9, mar. 2013.

OLIVEIRA, W. **Disfunções temporomandibulares**. São Paulo: Artes Médicas, 2012.

PAGLIARONE, A. C. SFORCIN, J. M. **Estresse:revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico**. Biosaúde, Londrina, v. 11, n. 1, p. 57-90, jan./jun. 2019.

REICHE, Edna Maria Vissoci et al. **Disfunções no Sistema Imune Induzidaspelo Estresse e Depressão: Implicações noDesenvolvimento e Progressão do Câncer**.Rev. Bras. Oncologia Clínica 2015 . Vol. 1 .N.º 5 (Mai/Ago) 19-28.

RAMOS, Isabela Rodrigues**. Abordagem psiconeuroimunológica sobre ocâncer: relação entre o estresse e o desenvolvimento tumoral**. Brasília, 2017.

SELYE, H. A **Syndrome produced by diverse nocuous agents**. Nature. 1936; 138: 32.

SILVA, Leandra Carla; SALLES, Taciana Lucas de A. **Fonseca. O estresse ocupacional e as formas alternativas de tratamento.**Revista de Carreiras e Pessoas, v. 6, n. 2, p.234-247, 2016.

SOUZA,J. R.; ARAÚJO, T. C. C. F.**Eficácia terapêutica de intervenção em grupo psicoeducacional**, v.27, n.2, p.187-196, abr./jun. 2010.

SCHONS,LaísHilgertet al. **Alterações imunológicas relacionadas ao estresse em períodoacadêmico**.Perspectiva: Ciência e Saúde,Osório, V. 6 (1): 90-103, Jun/Jul 2021.