

## **INFLUÊNCIA DO ESTRESSE SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO** EXAMPLE OF CONSTRUCTION AND FORMATTING OF A SCIENTIFIC ARTICLE

Neura Cirqueira Fonseca<sup>1</sup>, Jacqueline Coimbra Gonçalves<sup>2</sup>, Graziela Silveira Araujo<sup>2</sup>

1 Aluna do Curso de Biomedicina

2 Professora Mestre do Curso de Biomedicina

### **Resumo**

**Introdução:** O estresse consiste em respostas do organismo a estímulos, desencadeado por fatores externos e internos, é mediado por ação de hormônios, neurotransmissores e ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, modulando respostas metabólicas, endócrinas e imunológicas. **Objetivo:** O estudo buscou 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. **Material e Métodos:** A pesquisa baseou-se em revisão bibliográfica de artigos, livros e periódicos no período de 2001 a 2014. **Revisão:** 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 mediadores químicos, as interleucinas. 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. **Conclusão:** 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.

**Palavras-Chave:** Estressores; Hormônios; Cortisol; Resposta Leucocitária.

### **Abstract**

**Introduction:** Stress is the body response to a stimuli, triggered by external and internal factors, is mediated by the action of hormones, neurotransmitters and activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, modulating metabolic, endocrine and immune responses. **Objective:** The study aimed to approach the impact that stress has on the immune system, and discuss the role of cortisol, adrenaline and noradrenaline, on activation or inhibition of leukocyte cells, describing the benefits and harms of stress hormones. **Material and Methods:** The research was based on a literature review of articles, books and periodicals from 2001 to 2014. **Review:** Stress hormones are necessary for general adaptation response of the body, but at increased levels, the released cortisol can generate pathological processes. Surveys conducted indicate that some diseases affect more females, due to hormonal changes associated to stress. Studies show that cortisol is important in gluconeogenesis and stimulates lipolysis, put hypercholesterolemia, favors obesity, osteoporosis, diabetes, gastrointestinal problems and suppression of the immune system. The immunosuppression occur through chemical mediators, the interleukins. Stress reduces the production of various interleukins, mainly interleukin-2 (IL-2), proliferation of Th1 and Th2 lymphocytes, and also influences monocytes, Natural Killer cells and therefore trigger the deletion of the response of the entire system. **Conclusion:** The stress thus reduces the proliferation capacity and action of leukocytes, through the action of hormones on interleukins, especially cortisol, at increased levels when released.

**Keywords:** Stressors ; Hormones ; Cortisol ; Leukocyte Response.

**Contato:** graziela.araujo@unicesp.edu.br; neurafonseca@hotmail.com

### **1. Introdução**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o estresse, é uma doença que atinge mais de 90% da população do mundo. É desencadeada por vários fatores e pode manifestar-se em graus elevados<sup>6</sup>.

O estresse é uma reação fisiológica do organismo causada por diferentes fatores, físicos e emocionais, esses fatores são denominados estressores. Quando em contato com o organismo desencadeiam respostas que vão prepara-lo para uma ação de luta ou fuga<sup>3,14</sup>.

O conceito e o termo "stress" foram introduzidos pelo endocrinologista canadense Hans Selye em 1936, que definiu estresse como

uma resposta geral e inespecífica do organismo a um estímulo ou situação estressante. Hans Selye observou em diferentes organismos que o padrão de resposta mediante estressores era o mesmo<sup>3,18</sup>.

Muitas pessoas, principalmente mulheres em função das alterações hormonais, convivem com problemas e doenças, que podem estar relacionadas com o estresse físico, ocupacional ou psicológico<sup>3,7,18</sup>. Vários estudos discutem a interação entre estresse e doença, mostrando-os como fatores correspondentes, por esse motivo é importante a compreensão da fisiologia do estresse e como as alterações hormonais geradas por esse fenômeno podem causar doenças<sup>3,18</sup>.

O estresse pode ser classificado em

psicológico, físico ou patológico, dependendo do seu agente estressor. Independente de sua classificação, os hormônios do estresse atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), mais especificamente no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) promovendo ação moduladora e reguladora entre si, e sobre outros sistemas, como o sistema imunológico. O desequilíbrio desse sistema pode acarretar em diversas doenças.

Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar a influência do estresse sobre o sistema imunológico, avaliando o papel dos hormônios do estresse como o cortisol, a adrenalina e a noradrenalina, sobre as células leucocitárias. Neste contexto, buscou-se identificar efeitos desses hormônios na ativação ou inibição das defesas, enfatizando seus benefícios e malefícios sobre a atividade imunológica.

### 3. Metodologia

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica, do período de 2001 à 2014, no qual foram analisados diversos artigos, livros e periódicos.

Foram utilizadas as bases de dados da Scielo, LILACS, e de Institutos Acadêmicos e de Pesquisa como USP e UFRGS,

As palavras chaves usadas na pesquisa foram: sistema imunológico, estresse físico, estresse ocupacional, estresse traumático, fisiologia do estresse, depressão, ansiedade, cortisol, glicocorticóides, mineralocorticóides, catecolaminas e doenças relacionadas ao estresse.

### 4. Referencial teórico

#### 4.1 Estresse

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece o estresse como uma pandemia ou, o mau do século. Na Classificação Internacional de Doenças (CID), é definido a reação de estresse (CID 10-F43), estresse agudo (CID 10-F43.0), estado de estresse pós traumático (CID 10-F43.1), reações de estresse grave (CID 10-F43.8). Alguns, porém denominam o estresse como um estado gerado pela percepção de estímulos capazes de promover excitação emocional e produzir diversas manifestações sistêmicas e distúrbios fisiológicos e psicológicos<sup>8,13,18,24,25,33</sup>.

#### 4.1.1 Agentes Estressores

Estímulos de diversas fontes podem desencadear respostas fisiológicas que culminam no estresse, esses estímulos são denominados agentes estressores, os quais podem ser classificados em: físicos, sensoriais, psicológicos e

patológicos<sup>8,13,24,25,28,33</sup>.

Atividades físicas extenuantes e irregulares, mudanças de temperatura, desafios diversos do dia a dia são considerados agentes estressores físicos<sup>3,8,18</sup>.

Já os psicológicos acontecem por mecanismos cognitivos e se caracterizam por fortes emoções como: medos, revoltas, situações ameaçadoras ou de pressão, perdas, inseguranças e tensões<sup>3,13,18,24,24,28,33</sup>.

Agentes estressores patológicos são aqueles relacionados à microrganismos, sejam eles bactérias, fungos, vírus ou parasitas. Eles induzem a liberação de proteínas reguladoras (citocinas) pelo sistema imune, gerando um processo inflamatório onde há ativação do sistema imune, ativação do sistema endócrino e liberação de hormônios relacionados ao estresse<sup>3,7,8,13,14,18</sup>.

Em situação de exposição a estressores, há uma percepção desses pelos sentidos: tato, audição, visão e olfato. Nesse momento, são emitidos sinais através do sistema nervoso para o Sistema Límbico que é composto pelo tálamo e hipotálamo, que por consequência ativa o Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) e o EixoHHA, ativando e desencadeando respostas gerais e específicas ao estressor<sup>8,10,11,12,13,24,25,28,33,34,35</sup>.

#### 4.1.2 Atuação dos Hormônios

A resposta ao estresse resulta em uma cascata de reações onde ocorre a interação dos sistemas endócrino, imunológico e nervoso através de mediadores químicos. As vias ativadas no estresse correspondem ao SNAS e ao eixo HHA<sup>8,10,12,13,14,24,25,33,34,35</sup>. O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) possui duas grandes divisões: componente Simpático (SNAS) e o sistema Parassimpático (SNAP). O SNAS é o adrenérgico ou excitatórios e libera adrenalina e noradrenalina que atuam em receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, já o SNAP ou colinérgico atua antagonizando o SNAS<sup>4</sup>.

Os receptores adrenérgicos, denominados  $\alpha$  e  $\beta$ , estão presentes em diferentes tecidos. Os receptores  $\alpha$  se dividem em  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e são mediadores de ação estimulatória de adrenalina e noradrenalina sobre o músculo liso. Os receptores  $\beta$ , são mediadores de ação inibitória sobre a mesma musculatura e se dividem em  $\beta_1$  e  $\beta_2$ <sup>14,32</sup>.

Os receptores  $\alpha$  promovem vasoconstrição e aumenta a concentração de  $Ca^{+}$  intracelular. Enquanto que os  $\beta$  propiciam a vasodilatação no músculo esquelético e no fígado, além de aumentar a frequência cardíaca<sup>14,32</sup>.

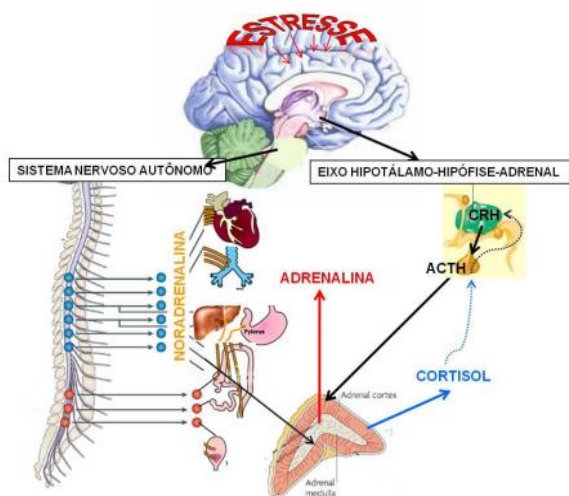
As catecolaminas estimulam a quebra do glicogênio no fígado, no músculo e o aumento da glicose plasmática, além de estimular a lipólise tecidual e o aumento dos ácidos graxos plasmáticos<sup>3,14,32</sup>.

Com o estímulo da gliconeogênese e

glicogenólise, a glicose é disponibilizada. Sendo que durante o estresse ocorre o aumento da hidrólise dos triglicérides, mediante a ação da lipase, aumentando a produção de ATP, já que o organismo necessita de mais energia.

A adrenalina tem um papel de preparar o coração, o pulmão e os músculos para atividades intensas como situações de estresse, aumentando a força de contração muscular, a frequência cardíaca, a pressão sanguínea e a dilatação dos brônquios<sup>14,32</sup>.

No Hipotálamo, mais precisamente no Locus Cereleus (LC) e no Núcleo Paraventricular (PVN), são processados os sinais sensoriais, os quais induzem a liberação do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) e da Arginina Vasopressina (AVP). O CRH provoca a secreção do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, sendo ativado o eixo HHA, a hipófise passa a liberar peptídeos pela clivagem do ACTH. O ACTH atua no córtex suprarrenal e estimula a secreção de hormônios adrenocorticais, bem como o cortisol<sup>5,7,9,14,24</sup>. O que se pode observar, é que a ativação de um componente estimula outro componente, e as respostas vão se desencadeando (Figura 1).



(Zuardi, 2014)

**Figura 1:** Sistema Nervoso Autônomo e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, Sistemas responsáveis pelo estresse.

As supra renais são glândulas situadas na cavidade retroperitoneal, acima de cada rim. Cada uma delas é formada pela seguinte estrutura: medula, localizada na parte mais interna da glândula, onde são secretadas as catecolaminas, representadas pela adrenalina, noradrenalina e dopamina. Zona reticular e zona fasciculada, que correspondem ao córtex, onde são secretados os androgênios supra renais e os glicocorticóides. Além da zona glomerular secretora de mineralocorticóides<sup>07,14</sup>.

Como citado, as catecolaminas são sintetizadas pela medula adrenal, mas enfatiza-se que dentre elas, a adrenalina é secretada apenas na medula, enquanto que as demais podem ser sintetizadas por neurônios adrenérgicos e dopaminérgicos<sup>14</sup>.

A dopamina é um neurotransmissor envolvido no controle motor, funções endócrinas e cognitivas. Atua no SNC, nos gânglios simpáticos, suprime a liberação de aldosterona, de noradrenalina nas terminações simpáticas por um mecanismo pré-sináptico inibidor, estimula a excreção renal de sódio, relaxa o esfíncter esofágico inferior, retarda o esvaziamento gástrico, provoca dilatação da circulação arterial renal e mesentérica, regula a liberação de acetilcolina<sup>11</sup>.

Os receptores dopaminérgicos são encontrados no SNC e Periférico e em diversos tecidos. São eles D1, D2, D3, D4 e D5 e estão associados a proteína G<sup>11</sup>.

Os glicocorticóides, assim como outras classes de hormônios, são essenciais e sua ação é indispensável à vida. Eles agem no citoplasma das células, associando-se à proteínas receptoras, são transportados para o núcleo, onde servem de estímulos para transcrição de genes que codificam enzimas específicas, envolvidas na gliconeogênese<sup>14</sup>.

O cortisol é um glicocorticoide importante para a manutenção da homeostasia corpórea. Ele atua aumentando o catabolismo proteico no músculo, reduzindo a síntese de proteínas, levando aminoácidos ao fígado para a gliconeogênese, aumentando a lipólise, fornecendo glicerol ao fígado, e reduzindo o uso da glicose pelos tecidos e a sensibilidade à insulina<sup>3,7,14</sup>. Esse hormônio é necessário durante períodos em jejum, pois induz a utilização das reservas energéticas do organismo.

Além de produzir efeitos catabólicos, o cortisol ainda tem efeito anti-inflamatório, pois reduz a síntese de lipocortina inibindo a produção de interleucina-2 (IL-2), diminuindo assim a produção de linfócitos T, histaminas e serotonina<sup>14</sup>. Como consequência, há supressão da resposta imune.

Esse hormônio é necessário na regulação de receptores  $\alpha$  adrenérgicos, das catecolaminas e manutenção da pressão sanguínea. Sendo que sua diminuição implica em hipotensão, já o aumento na liberação, resulta em hipertensão. O cortisol reduz a absorção intersticial de  $Ca^{2+}$ , a produção de osteoblasto, a síntese de colágeno tipo I e, conseqüentemente, a formação óssea<sup>7,14,16</sup>. Ainda tem efeito sobre o SNC diminuindo o sono *Rapid Eyes Movement* (REM)<sup>27</sup>, momento de maior atividade cerebral.

Quando um estressor ativa o sistema neuroendócrino, catecolaminas e glicocorticóides são liberados induzindo respostas fisiológicas e alterações no sentido de adaptação à situação estressora. A intensidade varia de acordo com a

reação do organismo ao estressor, e com o tempo que o indivíduo é exposto.

Quando em condições normais, o cortisol liberado na corrente sanguínea emite sinais para o SNC parar de estimular a liberação de hormônios pelas adrenais, desse modo o organismo retorna ao estado normal e equilíbrio homeostático. A ativação do sistema HHA é tão importante quanto o desligamento, evitando assim danos ao organismo pela liberação continuada desses hormônios<sup>10</sup>.

Os efeitos mais característicos do estresse são: aceleração dos batimentos cardíacos, dilatação das pupilas, sudorese, contração do baço levando mais eritrócitos para a corrente sanguínea com aumento da oferta de oxigênio.

Em situação de estresse contínuo, uma maior quantidade de catecolaminas, glicocorticóides e, principalmente, de cortisol são liberados. Dessa forma, acontece uma perturbação fisiológica, saindo do estado natural do corpo, de modo que o estresse torna-se patológico.

#### 4.1.3 Consequências do Estresse Crônico

Como citado anteriormente, no estado natural do corpo acontece excreção de hormônios do estresse necessários para atividade normal do organismo sem prejudicar a função, sendo essencial à vida.

O estresse produzido por atividade física de forma não competitiva e regular produz benefícios para saúde<sup>8,25</sup>. Enquanto esportes de alto rendimento promovem alterações neuroendócrinas e cardiovasculares, pois há liberação aumentada de adrenalina, noradrenalina e glicocorticóides<sup>2,8,13,18</sup>. Desse modo altera a homeostase e pode causar malefícios à saúde, acarretando em doenças e disfunção do sistema imunológico.

Dados da OMS confirmam uma estimativa de que mais de 30% dos trabalhadores desenvolvem transtornos mentais devido ao estresse ocupacional<sup>25,29</sup>. No entanto, estudos comprovam que o estresse agudo provocado por eventos traumáticos como assalto, sequestro, abuso sexual, agressão física, presenciar assassinato, violência doméstica e acidentes, são os principais causadores de transtornos mentais<sup>30</sup>.

Assim pode-se concluir que tanto o estresse agudo provocado quanto o estresse ocupacional podem ocasionar transtornos depressivos.

A exposição ao estresse contínuo desencadeia além de problemas depressivos, doenças como: síndrome metabólica, diabetes, síndrome da fadiga crônica, distúrbios do sono e a síndrome de Burnout<sup>3,9,26,28,31,32</sup>. O estresse pode ainda promover a osteoporose<sup>7,16</sup>, devido a redução na formação dos osteoblastos e diminuição de absorção de cálcio como

referenciado anteriormente.

**Tabela 1: Doenças crônicas, segundo idade e sexo.**

DOENÇA CRÔNICA	60 -74	75 e +	TOTAL
Pressão Alta	52,8	55,1	53,3
Fem.	55,1	60,2	56,3
Masc.	49,8	45,9	49,1
Artrite/Artrose/Reumat.	30,5	36,0	31,7
Fem.	38,5	43,3	39,6
Masc.	20,0	23,2	20,6
Problema cardíaco	18,2	24,3	19,5
Fem.	17,2	24,0	18,8
Masc.	19,5	24,7	20,5
Diabetes	18,3	16,3	17,9
Fem.	19,3	17,0	18,7
Masc.	17,2	14,9	16,8
Osteoporose	13,4	16,9	14,2
Fem.	21,8	23,88	22,3
Masc.	2,4	4,32	2,7

Lebrão, M. L. 2003 (adaptado)

Algumas doenças relacionadas ao estresse são mais comuns em mulheres (Tabela 1). Estudos mostram ainda que aspectos emocionais, físicos, alimentares, profissionais e hormonais, exercem influência significativa sobre o surgimento de doenças como: ovários policísticos, endometriose e infertilidade<sup>20</sup>. Essas doenças são frequentes. Estimativas mostram que um terço das mulheres convivem com problemas proveniente das mudanças hormonais que acontecem principalmente durante a redução da atividade ovariana, menopausa<sup>36</sup>.

O cortisol excretado durante um estresse crônico pode causar problemas gastrointestinais, pois aumenta a secreção do ácido clorídrico, pepsina, tripsina e reduz a excreção de muco, favorecendo o surgimento de úlceras gastroduodenais<sup>14</sup>.

Além de todas as alterações já mencionadas, o estresse crônico pode provocar alterações nos mecanismos de defesa, comprometendo as funções leucocitárias.

#### 4.2 Respostas Imunológicas ao Estresse

Diversos são os fatores que podem influenciar as ações do sistema imune além da autorregulação realizada pelas citocinas, os fatores hormonais, como o cortisol, hormônio do crescimento, prolactina; neurotransmissores e neuropeptídeos como a noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina, e encefalinas<sup>3,7,8,13,24,34,35</sup>. Isso ocorre, pois, receptores para essas substâncias estão presentes nos leucócitos, interferindo diretamente sobre a atuação dos

mesmos.

A interleucina-1 (IL-1), o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), o interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e o interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), secretados pelos linfócitos, alteram a função do eixo HHA<sup>24</sup>, induzindo a liberação de catecolaminas.

A IL-1, também produzidas pelas células glia, os astrócitos, exercem funções semelhantes aos neurotransmissores<sup>24</sup>. Uma elevação das citocinas inflamatórias como é o caso dos TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , leva ao aumento de CRH, desencadeando maior expressão de ACTH e consequentemente alteração dos níveis de cortisol<sup>24</sup>.

Emoções e estresse podem influenciar uma resposta imune, do mesmo modo a ativação do sistema imune pode gerar estresse<sup>3,24</sup>. Isso pode ser observado quando um indivíduo entra em contato com patógenos ou toxinas capazes de causar lesões teciduais.

Estudos mostram que as catecolaminas reagem sobre linfócitos e monócitos, sendo que a adrenalina e a noradrenalina estimulam a síntese de mediadores de resposta imune (citocinas), aumentam as proteínas de fase aguda e a proliferação linfocitária<sup>3,8</sup>.

Algumas pesquisas sugerem que os glicocorticóides encontrados em elevada concentração sérica exercem efeito supressor sobre linfócitos e macrófagos, reduzindo a produção de citocinas, o número de linfócitos e diminuindo a migração de granulócitos<sup>3,8,35</sup>.

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<sup>3,8,19,23,35</sup>. 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 autoimune<sup>35</sup>.

O cortisol induz a síntese de lipocortina, que inibe a enzima fosfolipase A<sub>2</sub>. A fosfolipase A<sub>2</sub> é necessária para liberação do ácido aracônico dos fosfolípidios e, fornecimento dos precursores dos leucotrienos e prostaglandinas, os quais são mediadores das respostas inflamatórias. O cortisol reduz a produção de interleucina-2 (IL-2), a proliferação dos linfócitos T e a liberação pelos mastócitos e plaquetas de histamina e de serotonina<sup>7,19,22,23,24,34,35</sup>.

O sistema imunológico reage ao estresse, através de componentes da imunidade inata pelos monócitos e macrófagos, e componentes da imunidade adaptativa através dos linfócitos T *help*<sup>9,20</sup>. Os linfócitos T *help*, se dividem em classes, Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub>, as duas classes possuem a mesma origem (Th<sub>0</sub>), e sua diferenciação acontece por ação de citocinas<sup>24,35</sup>. Estas são responsáveis pela emissão de sinais e comunicação entre as

células durante uma resposta imunológica.

**Tabela 2: Interleucinas, Síntese e Ação**

Interleucina	Síntese	Ação
IL - 1 $\alpha$	Macrófagos, célula epitelial	Ativação do linfócito T, células tronco e Macrófagos. Febre.
IL - 1 $\beta$	idem	idem
IL - 2	Linfócito T	Proliferação e ativação e linfócito T, CD4, CD 6 e NL.
IL - 3	Linfócito T, células tímica epitelial	Início da hematopoiese
IL - 4	Linfócito T e mastócito	Ativação de linfócito B Diferenciação das CAA (*)
IL - 5	Linfócito T e mastócito	Crescimento e diferenciação de eosinófilos
IL - 6	Linfócito T e macrófago	Crescimento e diferenciação de linfócitos T e B Produção de proteínas de fase aguda Ativação das células tronco
IL - 7	Estroma da medula óssea	Maturação de linfócitos Pré-B e Pré-T
IL - 8	Macrófago	Quimiotáticos para neutrófilos e linfócito T
IL - 9	Linfócito T	Ativação dos mastócitos
IL - 10	Linfócito T, macrófago, vírus Epstein-Barr	Supressor das funções dos macrófagos. Ativação de linfócito B
IL - 11	Fibroblasto do estroma Medular	Sinergia com IL-3 e IL-4 na hematopoiese
IL - 12	Linfócito B e macrófago	Ativa células NK e induz diferenciação da célula T CD4 em célula Th1
IL - 13	Linfócito T	Crescimento e diferenciação de linfócito B inibição de macrófagos
IL - 14	Linfócito T, alguns linfócitos B	Fator de crescimento para células B. Inibe a síntese de Ig.
IL - 15	Linfócito T	Ativa células NK, células T NK, CD 8*, CD 4*, linfócito B, macrófagos e células T intestinais $\gamma$ e $\delta$

CAA - Célula apresentadora de antígeno

Naoum, 2001

As citocinas são liberadas por várias células como linfócitos e macrófagos (Tabela 02). Os linfócitos Th<sub>1</sub> se diferem dos linfócitos Th<sub>2</sub> a partir da produção de interleucina-12 (IL12) por ativação de macrófagos e monócitos e linfócitos B. Os linfócitos Th<sub>1</sub> produzem as citocinas: TNF- $\alpha$ , o IFN- $\gamma$  e IL-2. Essas atuam como mediadores de respostas imune celular, na ativação de linfócitos T citotóxicos, células NK, macrófagos e Th<sub>1</sub>. Os Th<sub>2</sub> produzem varias Interleucinas: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, e IL-13, e está envolvido na resposta humoral, por mediação dos anticorpos<sup>1,23,24,25</sup>.

Em uma resposta imune, deve haver um equilíbrio complementar entre os linfócitos Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub>, do contrário, pode acontecer falha ou supressão no sistema de defesa, por disfunção linfocitária.

A IL-4 e a IL-10 liberadas pelos Th<sub>2</sub> tem efeito anti-inflamatório, são supressoras da ativação dos Th<sub>1</sub> e estimulam os Th<sub>2</sub>. A IL-10 inibe a liberação de IL-12 sintetizada pelos monócitos, macrófagos, linfócitos B como também o IFN- $\gamma$  dos Th<sub>1</sub><sup>23,24,35</sup>.

O estresse é, portanto um potencial supressor da proliferação e das respostas imune

celular pelos linfócitos Th1, principalmente pela supressão da IL-2, reduzindo a produção de TNF- $\alpha$ , o IFN- $\gamma$ , de células natural killers (NK) e macrófagos.

O estresse também suprime as resposta imune humoral mediada por anticorpos, inibe a produção de linfócitos Th2 e as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. A IL-10 suprime a síntese de IL-12 pelos monócitos, macrófagos e linfócitos B<sup>23,24,35</sup>.

Os glicocorticoides, a adrenalina e noradrenalina portanto, inibem a produção da IL-12 e IL-2<sup>23,24,35</sup>. Sendo que a IL-12 é responsável pela diferenciação dos linfócitos Th<sub>1</sub>, e a IL-2 responsável pela proliferação dos mesmos.

A supressão desses dois fatores é suficientemente capaz de suprimir, fragilizar e reduzir a capacidade do sistema imune responder a estímulos, dificultando assim, uma resposta inflamatória e desestabilizando as atividades do sistema imunológico.

## 5. Considerações Finais

Pode-se observar o estresse como um problema bastante atual que se desencadeia por meios físicos ou psicológicos e envolve vários sistemas.

Favorece a ativação continua de sistemas, e faz com que atividades fisiológicas do organismo sejam modificadas, pela síntese e liberação aumentada de hormônios e neurotransmissores.

Em atividades normais do organismo esses hormônios e neurotransmissores são indispensáveis à vida, são essenciais na gliconeogênese e lipólise tecidual, e na preparação dos músculos e órgãos para atividades

intensas.

O aumento na excreção dessas substancias estão diretamente associados ao estresse crônico.

Achados bibliográficos confirmam que, o estresse crônico favorece o aparecimento de várias doenças, emocionais, metabólicas e crônicas, com maior incidência no sexo feminino, por influência dos hormônios. Além de deprimir o sistema imune, em especial os linfócitos T auxiliar por intermédio da ação do cortisol.

No estresse agudo ou crônico, o cortisol é o principal causador de imunossupressão, por intermédio das interleucinas. Pois inibe a principal interleucina responsável pela diferenciação dos Linfócitos T Help, a IL-2, Isso implica em um conjunto de ações que resulta na supressão da proliferação, diferenciação e ativação das demais células do sistema imune.

Esse hormônio também bloqueia a fosfolipase A2, a liberação do ácido araquidônico e consequentemente o processo inflamatório mediado por prostaglandina e leocotrienos.

Desse modo a hipercortisolemia, promove a supressão do processo inflamatório, das defesas mediadas por anticorpos, das células NK, dos linfócitos T citotóxicos que agem sobre células infectadas, e, principalmente os Linfócitos T Help responsável pela liberação de maior quantidades de citocinas responsáveis pela comunicação entre o sistema, ativação e diferenciação dessas células.

Portanto o estresse influencia várias funções e sistemas, pois além de desencadear diversas doenças, desestabiliza todo o sistema imunológico.

## Referências:

1. ALVES, Gláucia Jussilane and PALERMO-NETO, João. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. Rev. Bras. Psiquiatr. [online]. 2007, vol.29, n.4, pp. 363-369. Epub Aug 03, 2007. ISSN 1809-452X. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462006005000052>.
2. Araldi-Favassa CT, Armiliato N, Kalinine L. Aspectos fisiológicos e psicológicos do estresse. Revista de Psicologia da UnC.2005; 2(2):84-92.
3. 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. 20. Ciência Hoje • vol. 30 • nº 179.
4. Coelho, T. H.; Oliveira, S. M.; Moreira, A. L. Regulação do tônus vascular. Serviço de Fisiologia, Faculdade de medicina da Universidade do Porto, 2002.
5. Coelho, Roberta Paula Schell. Copeptina como marcador de estresse em crianças vítimas de maus-tratos. Tese (Doutorado em Psicologia) – Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2014. 129.
6. Conto, Fernanda de. Et.al. Estresse laboral e suas implicações no processo de cuidar e do autocuidado da equipe de enfermagem. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina,

Centro de Ciências da Saúde. Florianópolis, SC, 2013.

7. Costanzo, Linda S. Fisiologia. [tradução Vilma Ribeiro de Souza Varga]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 3ª Edição, 2007. ISBN: 9788535221466.

8. Cordova Martinez, Alfredo and Alvarez-mon, Melchor. O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. *Rev Bras Med Esporte* [online]. 1999, vol.5, n.3, pp. 120-125. ISSN 1517-8692

9. Cortez CM, Silva D. Implicações do estresse sobre a saúde e a doença mental. *Arquivos Catarinenses de Medicina*.2007; 36(4):96-108.

10. Dos Santos Sousa, Tatiana, e Jacqueline Coimbra Gonçalves. "A Influência do Estresse no processo Cancerígeno". Disponível em [nippromove.hospedagemdesites.ws/analises\\_de\\_simpósio/arquivos/documentos/artigos](http://nippromove.hospedagemdesites.ws/analises_de_simpósio/arquivos/documentos/artigos). Acessado em 23/03/2015.

11. Estevinho, Maria Fernanda, Soares-Fortunato, JM. Dopamina E Receptores *Revista Portuguesa de Psicossomática* [online] 2003, 5 (junho) : [Date of reference: 2 / junio / 2015] Available in:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28750103>> ISSN 0874-4696

12. Espíndola AM. Estresse, emoções e câncer de mama: relações possíveis (dissertação). Mestrado em Psicologia:Universidade Federal de Juiz de Fora; 2012.

13. Ferreira Clíilton Kraüss de Oliveira, Influência do exercício físico agudo sobre a resposta inata de macrófagos e neutrófilos de ratos sedentários. Universidade Metodista. Piracicaba, 2006.

14. González, H. D. Hormônios da Glândula Adrenal. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2005.

15. Juruena, Mario F; Cleare, Anthony J and Pariante, Carmine M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2004, vol.26, n.3, pp. 189-201. ISSN 1516-4446.

16. Lanna, Carla M. M; Montenegro Junior, Renan M; Paula, Francisco J. A. Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóide / Physiopathology of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arq. bras. endocrinol. metab*;47(1):9-18, fev. 2003.

17. Lebrão, Maria Lúcia, and Ruy Laurenti. "Condições de saúde." *O Projeto SABE no Município de São Paulo: uma abordagem inicial* (2003): 75.

18. Margis, Regina; Picon, Patrícia; Cosner, Annelise Formel and Silveira, Ricardo de Oliveira. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul*[online]. 2003, vol.25, suppl.1, pp. 65-74. ISSN 0101-8108.

19. Marques, A. H., Solis, A. C. D. O., Lotufo Neto, F., Lotufo, R. F. M., & Prado, E. B. D. A. (2001). Estresse, depressão, alterações imunológicas e doença periodontal. *Rev Psiquiatr Clín*, 28(5), 266-73.

20. Menezes, Adriana. Pesquisa vincula excesso de peso e má qualidade de vida a doenças hormonais. **Ciência e Cultura**, v. 57, n. 1, p. 15-16, 2005.

21. Naoum, Paulo C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, Ago 2001, vol.23, no.2, p.111-119. ISSN 1516-8484.

22. Oliveira. Aline Pedrosa Teixeira de e LOPES. Isabela Louise Pereira. Estresse e sua relação com o cortisol: uma abordagem fisiopatológica nos profissionais de enfermagem. Universidade Presidente Antônio Carlos–UNIPAC. Faculdade de Ciências da Saúde de Barbacena–FASAB curso de graduação em enfermagem. UNIPAC- MG. 2014.

23. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29(1):33-38.

24. Reiche, Edna Maria Vissoci; Nunes, Sandra Odebrecht Vargas; Morimoto, Helena Kaminami. Disfunções no sistema imune induzidas pelo estresse e depressão: implicações no desenvolvimento e progressão do câncer. *Rev. Bras. Oncologia Clínica*, Belo Horizonte, v. 1, n. 5, p. 19-28, 2005.
25. REIS, Ana Lúcia Pellegrini Pessoa dos; Fernandes, Sônia Regina Pereira and Gomes, Almiralva Feraz. Estresse e fatores psicossociais. *Psicol. cienc. prof.* [online]. 2010, vol.30, n.4, pp. 712-725. ISSN 1414-9893.
26. Ribeiro, Renata Perfeito et al. Obesidade e estresse entre trabalhadores de diversos setores de produção: uma revisão integrativa. *Acta Paul. enferm.* [online]. 2011, Vol.24, n.4, pp. 577-581. ISSN 0103-2100.
27. Saraiva EM, Fortunato JMS, Gavina C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2005;7(1-2):89-100.
28. Schmidt, Denise Rodrigues Costa; Dantas, Rosana Aparecida Spadoti; Marziale, Maria Helena Palucci e LAUS, Ana Maria. Estresse ocupacional entre profissionais de enfermagem do bloco cirúrgico. *Texto contexto - enferm.* [online]. 2009, vol.18, n.2, pp. 330-337. ISSN 0104-0707.
29. Schmidt, Denise Rodrigues Costa. Modelo Demanda-Control e estresse ocupacional entre profissionais de enfermagem: revisão integrativa. *Rev. bras. enferm.* [online]. 2013, vol.66, n.5, pp. 779-788. ISSN 0034-7167.
30. Serafim, Paula Maria; Mello, Marcelo Feijó de. Transtornos de estresse agudo e pós-traumático. SMAD. *Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas*, v. 6, n. SPE, p. 460-470, 2010.
31. Schöler, Cinthia; Castro, Flávio. Sistema imunológico e fadiga no exercício: uma relação pouco conhecida. *RBPFEEX-Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 8, n. 47, 2014.
32. Tanno, Ana Paula; Marcondes, Fernanda Klein. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 38, n. 3, 2002.
33. Trigo, Tema Raposo; Teng, Chei Tung; Hallak, Jaime Eduardo Cecílio. Síndrome de burnout ou estafa profissional e os transtornos psiquiátricos. *Revista de psiquiatria Clínica*, v. 34, n. 5, p. 223-233, 2007.
34. Vismari, Luciana; Alves, Glaucie Jussilane and Palermo-Neto, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2008, vol.35, n.5, pp. 196-204. ISSN 0101-6083.
35. Zuardi, Antonio Waldo. Fisiologia do estresse e sua influência na saúde. [fmrp.usp.br/~psimed/doc/Fisiologia%20do%20estresse.pdf](http://fmrp.usp.br/~psimed/doc/Fisiologia%20do%20estresse.pdf). Acesso em, v. 23, 2014.
36. Zahar, Sílvia EV, et al. "Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal." *Rev Assoc Med Bras* 51.3 (2005): 133-8.