

Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico

Stress: review about the effects on the immune system

Ana Carolina Pagliarone, José Maurício Sforcin

Resumo

O estresse compreende inúmeros eventos inespecíficos, alterando a homeostase do organismo e induzindo o “comportamento doentio”. As respostas ao estresse ativam o sistema simpatoadrenomedular e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, com consequente 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. Esta revisão discute os mecanismos de ativação e regulação do estresse, os modelos experimentais, hormônios do estresse, e a relação entre estresse e doenças.

Palavras-chave: estresse, resposta imune, imunorregulação

Abstract

Stress comprises several nonspecific events, altering the homeostatic state of the organism and leading to “sickness behavior”. Stress responses induce co-activation of both sympathoadrenomedullary system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with consequent release of catecholamines and glucocorticoids, respectively. Psychological and behavioral changes are associated to physiological changes, evidencing a communication between the immune, endocrine and central nervous systems during stress. Because of glucocorticoids’ immunosuppressive effects, stress plays a role in the etiology of many diseases, being detrimental to health. This review focuses on stress’ mechanisms of activation and regulation, experimental models, stress hormones, and the relationship between stress and diseases.

Key words: stress, immune response, immune regulation

Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, UNESP, Campus de Botucatu, 18618-000

INTRODUÇÃO

A relação entre estresse e imunidade, envolvendo o sistema neuroendócrino e vários outros órgãos, tem sido amplamente investigada. Além dos agentes estressores presentes na natureza, como alterações climáticas, agentes físicos, químicos e biológicos, há também os fatores de âmbito psicológico e emocional, como ansiedade, depressão e pânico, cada vez mais presentes na vida humana moderna. Devido a problemas de adaptação do ser humano a tais estímulos, fatores como a natureza do estresse, a grande diversidade de condições estressantes e sua complexa relação com o sistema imunológico têm recebido especial atenção por parte dos pesquisadores.

Estudos ao longo dos anos têm demonstrado cada vez mais a existência de complexas interações bidirecionais entre os sistemas nervoso, endócrino e imune. A habilidade do sistema nervoso central (SNC) em modular o sistema imune tem sido extensamente investigada e estabelecida. Esta modulação é mediada por uma complexa rede de sinais existentes na comunicação entre os três sistemas, os quais produzem mediadores biológicos que interagem e/ou afetam os componentes celulares da resposta imunológica. Estudos no campo da Psiconeuroimunologia têm demonstrado que a resposta ao estímulo estressor é mediada pela ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) e pelo sistema nervoso autônomo (SNA), que, em desequilíbrio, pode resultar em alterações na resposta imune. Como consequência, há o desenvolvimento de enfermidades, como depressão, câncer e doenças inflamatórias crônicas, além de maior susceptibilidade a infecções causadas por microrganismos. Assim, especial atenção tem sido dada ao estudo dos denominados “hormônios do estresse” e à regulação do eixo HPA.

Durante décadas foram empregados diversos modelos experimentais de estresse, envolvendo tanto animais quanto seres humanos. Estes modelos divergem entre si através de características quanto à natureza (psicológico, químico ou físico), intensidade (agudo

ou crônico) e duração do estresse. Interessantemente, através dos dados obtidos, tem-se observado que os efeitos do estresse no organismo dependem muito destes três aspectos, o que novamente deixa ainda mais explícita a complexidade deste fenômeno fisiológico. Assim, estudos futuros serão de crucial importância não somente devido ao fato de que o estresse pode ser prejudicial à homeostase e conseqüentemente à saúde, mas também por fornecer uma melhor compreensão das funções e atividades dos sistemas nervoso, endócrino e imunológico, quando desafiados durante o estresse.

A presente revisão visa abordar os principais mecanismos envolvidos durante o estresse, seu impacto sobre o sistema imunológico e sua relação com doenças.

ESTRESSE E MECANISMOS DE ATIVAÇÃO

O conceito de estresse foi apresentado inicialmente por Hans Selye em 1936, tendo havido posteriormente um crescente interesse dos pesquisadores quanto à identificação dos agentes estressores, bem como dos eventos fisiológicos envolvidos na resposta ao estresse.

O estresse é comumente definido como uma condição ou estado em que a homeostase do organismo é perturbada, como resultado de estímulos estressores. É uma constelação de eventos, envolvendo a participação de diferentes sistemas do organismo em resposta a agentes estressores, como fatores climáticos, hiperpopulação, infecções, exercício físico intenso, desnutrição, ruído, odor, entre muitos outros ⁽¹⁾.

Em resposta à condição de estresse, Selye denominou como “Síndrome Geral de Adaptação” os eventos de resposta ao estresse que ocorrem em três importantes fases: 1) a reação de alarme, na qual o organismo percebe o estímulo estressante; 2) a fase de resistência, que consiste na tentativa de adaptação do organismo frente ao estímulo, 3) a fase de exaustão, quando o organismo perde a capacidade de adaptação ⁽²⁾. O estresse é uma resposta adaptativa fundamental

à sobrevivência, presente não só em mamíferos, como também em outros vertebrados, e os mecanismos básicos e as moléculas envolvidas na resposta ao estresse são similares e bem preservados ao longo da evolução das espécies.

Diversos autores têm investigado as variações hormonais durante o estresse as quais preparam o organismo para reagir frente à condição de estresse. Estas variações incluem: 1) aumento da secreção das catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) pelo sistema nervoso autônomo; 2) liberação hipotalâmica do hormônio liberador de corticotropina (CRH) na circulação e, após poucos segundos, o aumento da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela pituitária; 3) diminuição da liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) do hipotálamo e das gonadotrofinas da pituitária; e 4) aumento da secreção de prolactina, de hormônio do crescimento (GH) e de glucagon. Em caso de hemorragia, ocorre alta produção de arginina vasopressina (AVP) da pituitária e de renina do fígado. O aumento dos glicocorticóides e a diminuição dos hormônios gonadais ocorrem de maneira mais tardia ⁽³⁾.

Dependendo da sua intensidade e tempo, o estresse pode ser considerado agudo ou crônico. O estresse agudo pode ser entendido como uma ameaça imediata, a curto prazo, comumente conhecida como resposta à luta ou fuga. A “ameaça” pode ser qualquer situação considerada como perigosa e, após o evento (que dura de minutos a horas), há uma resposta de relaxamento. Em geral, como conseqüências fisiológicas imediatas devido a alterações hormonais na resposta ao estresse, ocorre aumento do ritmo cardíaco e freqüência respiratória, ativação da resposta imune, mobilização de energia, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da utilização da glicose, perda de apetite, do interesse sexual e maior retenção de água e vasoconstrição (para o caso de perda de fluidos). Estes fenômenos ocorrem em períodos que vão de segundos a poucos minutos ⁽³⁾. Por outro lado, o estresse é denominado crônico quando persiste por vários dias, semanas ou meses ⁽⁴⁾.

O estresse relativamente agudo parece favorecer as funções imunológicas⁽⁵⁾. Tanto os experimentos em animais quanto em humanos demonstram que a exposição aos estressores agudos pode aumentar a resposta imune a patógenos. Indivíduos vacinados contra o vírus influenza apresentaram aumentada produção de anticorpos após serem submetidos a estresse agudo. Ademais, o estresse psicológico agudo pode induzir a resposta imune celular, através do aumento do número de células *natural killer* (NK) e de granulócitos⁽⁶⁾. Avaliando a resposta imune humoral de ratos submetidos a estresse por imobilização por 2 h em 2 dias consecutivos, foi observado aumento na produção de anticorpos contra hemácias de carneiro, evidenciando que a resposta imune adaptativa pode ser ativada pelo estresse agudo.

Há evidências de que as respostas ao estresse crônico possam causar, clinicamente, relevante imunossupressão⁽⁷⁾, embora nem sempre haja concordância entre os pesquisadores quanto ao tipo, duração e intensidade do estresse psicológico.

Dois componentes que estão bem distinguidos e envolvidos na ativação da resposta ao estresse são o eixo HPA e o SNA. Assim, a resposta do organismo ao estresse está associada à sua ativação, acarretando mudanças nas concentrações de vários mediadores relacionados ao estresse⁽⁸⁾.

A ativação do eixo HPA inicia-se através dos impulsos nervosos originários do estresse que são transmitidos para o hipotálamo. O hipotálamo, por sua vez, secreta o CRH, o qual passa pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário, chegando até a hipófise anterior. Neste local, o CRH induz a secreção do ACTH, que flui pela corrente sanguínea até o córtex da adrenal, induzindo a secreção de glicocorticóides como o cortisol e aldosterona⁽²⁾.

Nem sempre os níveis de ACTH e de glicocorticóides encontram-se elevados durante o estresse. Ostrander *et al.*⁽⁹⁾ observaram que animais submetidos a estresse crônico apresentaram menor concentração de ACTH liberado do que de corticosterona. Embora a produção de glicocorticóides seja estimulada através da liberação de ACTH, estudos

sugerem que sua produção também pode ser modulada por mecanismos ACTH-independentes ⁽¹⁰⁾.

Já o SNA ativado resulta na secreção de acetilcolina, que induz a medula da adrenal a liberar epinefrina e norepinefrina na corrente sanguínea ⁽¹¹⁾. Uma vez liberadas, as catecolaminas induzem aumento da frequência cardíaca, do fluxo sanguíneo para os músculos, da glicemia e do metabolismo celular, na tentativa de favorecer um melhor desempenho físico e mental durante o estresse. A ativação do SNA, que ocorre em segundos, permite a resposta adaptativa ao estressor, enquanto que o eixo HPA, por sua vez, apresenta uma resposta mais lenta, envolvendo a liberação dos glicocorticóides, os quais, dependendo da quantidade em que são secretados, podem levar à imunossupressão ⁽⁸⁾.

A ativação sustentada ou freqüentemente repetitiva dos dois eixos, sem a presença de recuperação (relaxamento), resulta em desenvolvimento de doenças. Essa ativação sustentada é o resultado da prolongada exposição ao estressor, ao qual o indivíduo não consegue se adaptar. Elevada pressão sanguínea pode ser considerada sinal de desregulação do SNA, enquanto que a hiper- ou hiposecreção de cortisol é um indicativo da desregulação do eixo HPA ⁽⁸⁾. Por outro lado, as respostas desencadeadas pelo estímulo estressor podem ser reguladas por complexos mecanismos de *feedback* frente aos mediadores neuroendócrinos ⁽¹²⁾.

MODELOS DE ESTRESSE

Inúmeros modelos experimentais são utilizados para investigar os efeitos estresse no organismo, e certos indicadores são avaliados para evidenciar a eficácia de tais modelos. Há vários indicadores encontrados na literatura pertinente, como concentração de corticosterona, glicemia, aparecimento de úlcera, determinação do ACTH, entre outros, além da avaliação comportamental. A determinação de cortisol é utilizada como indicador de estresse em seres humanos, enquanto que a de corticosterona é utilizada no caso de roedores ⁽¹³⁾.

Além de crônico ou agudo, o estresse também pode ser classificado como físico (dor, choque, exposição ao frio), químico (por ação de drogas) ou psicológico (distúrbios sociais, situações de medo, imobilização). É provável que diferentes tipos de estresse possam exercer diferentes efeitos quanto à liberação de hormônios e funções imunes. Por décadas, pesquisadores têm investigado os efeitos de vários tipos de estresse, tanto em modelos humanos quanto em animais, focando, além dos hormônios neuroendócrinos, os aspectos celulares de ambas as respostas inata e adaptativa do sistema imunológico.

Em humanos, muitos modelos experimentais têm sido empregados, como estresse por realização de apresentação oral ou de testes aritméticos, tensão provocada por exames escolares, matrimônio, estresse físico em cadetes do exército, estresse em pacientes portadores de doenças como o mal de Alzheimer ou câncer, dor pós-cirúrgica, além de estresse de natureza psicológica como sentimentos de solidão, depressão e velhice ⁽¹¹⁾.

Em animais também são utilizados diversos tipos de modelos de estresse, como rotação, choque elétrico, imobilização e distúrbio social. No modelo de estresse por rotação, a gaiola do animal é submetida a uma leve rotação para induzir desorientação espacial aguda. No modelo de estresse por imobilização, o animal permanece imóvel dentro de um tubo aerado ⁽¹⁴⁾, podendo haver elevação da corticosterona e de catecolaminas plasmáticas ⁽¹⁵⁾. Por fim, o estresse por distúrbio social, que envolve a reorganização social devido à introdução de um “agressor” (indivíduo dominante) a um grupo de animais, também pode induzir o aumento da corticosterona. Além destes, também são empregados outros modelos de estresse como exposição ao frio, exercício físico intenso (nado forçado), ruído, privação de alimento ou de água, dentre outros. Ademais, há trabalhos que utilizam diferentes tipos de estresse em combinação ^(16, 17).

Também têm sido aplicados modelos com a finalidade de observar o comportamento do indivíduo antes e/ou depois da exposição ao estresse. Em roedores, são aplicados modelos com labirintos de braços

abertos e de braços fechados, ou a exposição do animal (anteriormente estressado) a outros indivíduos (distúrbio social pós-estresse). O modelo que emprega o labirinto utiliza como parâmetro comportamental o nível de exploração do local, através da observação do número de vezes que o animal sai ou entra em áreas abertas ou fechadas. Já o modelo de distúrbio social pós-estresse emprega a observação de reações como movimentos de defesa, ataque ou submissão frente ao outro indivíduo. O interesse sexual e a quantidade de defecação também podem ser observados⁽¹⁸⁾. Em humanos, o comportamento frente à situação de estresse é observado em várias situações, como em pacientes portadores de doenças, confrontos matrimoniais, pressão no trabalho, abuso sexual, estresse pós-traumático, morte de ente querido, dentre outros. Em tais situações de estresse, o comportamento pode ser de natureza depressiva, agressiva, ou até mesmo suicida⁽¹⁹⁾. A investigação comportamental é extremamente importante, uma vez que o comportamento pode estar relacionado com a presença ou ausência dos hormônios liberados durante a ativação do eixo HPA e do SNA e das citocinas produzidas, os quais são fatores associados a certos padrões comportamentais, principalmente no que se diz respeito ao “comportamento doentio” do estresse.

Em estudos com modelos animais, pesquisadores utilizam indivíduos isogênicos com a finalidade de evitar variabilidade no padrão de resposta, tanto comportamental, quanto fisiológica. Mesmo assim, variações de ambas as naturezas são encontradas entre animais pertencentes a uma mesma linhagem, mas esta diversidade pode ser mais marcante quando linhagens diferentes são comparadas. Variações comportamentais e/ou fisiológicas entre sexos diferentes também são observadas⁽²⁰⁾.

REGULAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO EIXO HPA: **FEEDBACK** NEGATIVO, HABITUAÇÃO E SENSIBILIZAÇÃO

O *feedback* negativo é um mecanismo regulatório que inibe a liberação exacerbada dos hormônios pituitários-adrenais durante a

ativação do eixo HPA induzida pelo estresse. A inibição do eixo HPA pelo *feedback* negativo é mediada pelos glicocorticóides e por seus receptores no hipocampo, hipotálamo e na pituitária.

Este fenômeno exercido pelos glicocorticóides sobre a secreção de ACTH e de CRH limita a duração da exposição total do organismo aos próprios glicocorticóides, inibindo deste modo seus efeitos imunossupressores. Os receptores envolvidos nesta ação inibitória sobre eixo HPA incluem o receptor mineralocorticóide (MR), que responde a níveis basais de glicocorticóides, e o receptor para glicocorticóide (GR) que responde a concentrações mais altas, devido a diferenças na sensibilidade destes receptores a estes hormônios ⁽²¹⁾.

O *feedback* negativo pode ser tardio, quando o efeito inibitório dos glicocorticóides leva horas para ocorrer, ou rápido (após segundos ou minutos), dependendo do tipo de estresse ao qual o indivíduo está submetido ou da resposta adaptativa do mesmo frente ao agente estressor. Por outro lado, quando o mesmo estressor é repetido, a resposta do eixo HPA pode se dessensibilizar, o que é denominado de “habituação”. A habituação acarreta decréscimo gradual na atividade do eixo HPA, o que se deve, pelo menos em parte, a alterações na inibição causada pelo *feedback* negativo ⁽¹⁷⁾.

A resposta da habituação do eixo HPA ao estresse repetido pode ser resultado de pelo menos uma destas mudanças na resposta ao estresse: 1) alteração na energia excitatória dirigida ao eixo HPA; 2) variação por parte do próprio eixo HPA em responder ao estímulo do sistema nervoso. Isto porque o *feedback* negativo pode modular o estímulo nervoso que vai para o eixo HPA (*feedback* indireto) ou a resposta do eixo HPA a esse estímulo (*feedback* direto). O efeito da habituação frente ao estresse crônico foi observado em nossos estudos. Camundongos submetidos a estresse crônico por 7 dias consecutivos não apresentaram diferenças significativas na produção de corticosterona plasmática em comparação ao grupo controle ^(22, 23).

A administração subcutânea de antagonistas de MR ou de MR e GR pode prevenir a habituação das respostas do eixo HPA ao estresse

repetitivo por imobilização. A administração apenas do antagonista do MR também foi capaz de bloquear o efeito de habituação induzida pela corticosterona. Por outro lado, o antagonista de GR por si só não alterou os níveis do hormônio quando os animais foram estressados pela primeira vez. Ademais, estes antagonistas não exerceram nenhum efeito significativo quanto ao nível de corticosterona quando os animais receberam CRH. Deste modo, este trabalho demonstra que a habituação e seu bloqueio exercido pelos antagonistas não são resultado dependente de alterações nos níveis de CRH, demonstrando a importância do papel do MR no *feedback* negativo.

Contrariamente, a resposta do eixo HPA pode ser desinibida, sendo um possível resultado da redução da ocupação dos receptores MR. Esse fenômeno é denominado “facilitação ou sensibilização” do eixo HPA, e pode ocorrer apesar do sinal de *feedback* negativo promovido pelos glicocorticóides durante o estresse crônico. Assim, o eixo HPA pode novamente responder ao estresse do mesmo modo ou até mesmo mais intensamente do que inicialmente.

Este evento tem sido observado em situações nas quais animais anteriormente submetidos a estresse repetido (estresse homotípico) são desafiados com um novo estressor (estresse heterotípico), levando a uma nova ativação do eixo HPA. Em roedores, estas adaptações têm sido monitoradas principalmente pela quantificação do nível de corticosterona em resposta ao estresse. Como exemplo, roedores repetidamente expostos a estresse por frio exibiram maior produção de corticosterona quando submetidos subsequentemente a estresse por imobilização. Gadek-Michalska & Bugajski ⁽²⁴⁾ observaram o mesmo resultado utilizando somente um modelo de estresse, em que os animais já tinham sido anteriormente submetidos a estresse por imobilização crônico, mas apenas apresentaram maior produção de corticosterona quando foram novamente expostos à imobilização, mas de forma aguda. Deste modo, a desinibição do eixo HPA pode depender não só do tipo, mas também da duração do estresse.

Há vários estudos que evidenciam que a sensibilização do eixo HPA pode ser duradoura. Animais submetidos a anterior exposição ao estresse por choque elétrico apresentaram elevada concentração de ACTH plasmático quando expostos a estresse por ruído 14 dias após as sessões de estresse. Efeitos como perda de peso corporal, diminuição de apetite, aumento da temperatura corporal e diminuição da atividade exploratória em campo aberto foram observados em animais anteriormente estressados por distúrbio social dias ou semanas após o término do estresse. A potencialização da sensibilização do eixo HPA ao novo estressor também pode ocorrer após curtos períodos de recuperação (entre 12 e 24h) após o estresse homotípico repetido.

Contraditoriamente, foi observado que, em animais submetidos a 7 dias consecutivos de estresse crônico variável, houve diminuição na responsividade do eixo HPA quando submetidos a um novo estressor. Este fato pode ter ocorrido devido ao intervalo entre a cessação do estresse crônico variável e o novo estresse, ou devido à natureza do estresse crônico, ou até mesmo por estes dois fatores em conjunto ⁽⁹⁾.

A partir destes estudos, é inegável que a inibição do *feedback* negativo não deixa de ser um importante regulador da responsividade do eixo HPA, uma vez que alterações na ligação dos receptores MR e GR no hipocampo e no hipotálamo foram observadas como um dos mecanismos indutores da sensibilização do eixo HPA.

INTERAÇÃO ENTRE SISTEMA NEUROENDÓCRINO E SISTEMA IMUNOLÓGICO

Evidências relatam fortemente a existência da correlação entre os sistemas neuroendócrino e imunológico, podendo este último ser em parte regulado pelo eixo HPA e pelo SNA ⁽²⁵⁾. Como essa interação é de caráter bidirecional, o sistema imune também pode enviar mensagens ao SNC, através das citocinas pró-inflamatórias.

As citocinas são importantes na investigação dos mecanismos da resposta ao estresse, uma vez que são polipeptídeos produzidos pelas células imunológicas em resposta a qualquer desequilíbrio da homeostase, como injúrias, inflamações e infecções. Além disso, elas também podem ser expressas pela maioria dos tipos celulares de regiões do cérebro. Em tecidos cerebrais de roedores, como o hipotálamo e o hipocampo, há expressão de maior número de receptores para citocinas ⁽²⁶⁾. Receptores também podem ser encontrados nas células da pituitária anterior.

Citocinas presentes na circulação sanguínea podem ativar o SNC ao atravessar a barreira hematoencefálica. Também induzem a produção de óxido nítrico sintase e ciclooxigenase por células endoteliais cerebrais, estimulando, indiretamente, as atividades do SNC. Como exemplo, pode-se citar a IL-1 β , que atua no núcleo paraventricular do hipotálamo, onde os neurônios que contêm o CRH estão localizados. Deste modo, o CRH é liberado, resultando na secreção do ACTH, que por sua vez, induz o córtex da adrenal a liberar os glicocorticóides.

As citocinas derivadas do cérebro também ativam o eixo HPA. A IL-1 induz a expressão gênica de CRH, enquanto a IL-2 estimula a secreção de AVP no hipotálamo. Já IL-6 e TNF- α estimulam a secreção de ACTH. No entanto, as citocinas cerebrais exercem principalmente o papel de fatores de crescimento para as células nervosas, protegendo-as ou induzindo-as à morte celular.

Várias citocinas, principalmente as pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e IL-6), podem ativar o eixo HPA e produzir outros efeitos no sistema nervoso, como o aumento da temperatura corporal e a indução do sono ⁽⁵⁾. De fato, os sintomas relacionados ao “comportamento doentio” desencadeado durante o estresse são mediados por tais citocinas ⁽²⁷⁾.

Estudos envolvendo a administração de LPS ou de citocinas pró-inflamatórias como IL-1(α ou β) e TNF- α têm demonstrado que tais citocinas provocam direta ou indiretamente efeitos psicológicos e comportamentais, como febre, ativação do eixo HPA, redução de apetite, depressão, dentre outros ⁽²⁸⁾. Contrariamente, ao administrar citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 ou antagonistas de receptores

para citocinas pró-inflamatórias (como o IL-1ra), pode-se induzir a diminuição destes efeitos.

A elevação no nível sérico de IL-6 está associada com estresse e depressão em humanos ⁽²⁹⁾. Esta constatação é condizente com resultados obtidos em ratos, que apresentaram elevada produção desta citocina após exposição a vários estressores. Ademais, esta elevação ocorreu em conjunto com o alto nível de corticosterona no plasma. A IL-6 também é capaz de mediar respostas do eixo HPA ao estresse ao induzir a produção de ACTH durante o processo inflamatório. Isto é sustentado pela observação de que a produção deste hormônio em animais deficientes em CRH, ao apresentarem o eixo HPA ativado pela IL-6, foram capazes de produzir ACTH ⁽³⁰⁾.

Qualquer desequilíbrio entre a produção de citocinas pró- e anti-inflamatórias, com predomínio das inflamatórias, pode resultar em exacerbada resposta inflamatória, tanto por células imunes quanto cerebrais, culminando, no último caso, em um impacto no comportamento e no humor, ou até mesmo à progressão de doenças neurodegenerativas.

Um outro fato que demonstra a relação entre diferentes sistemas na resposta ao estresse é que, além do eixo HPA, os órgãos linfóides primários e secundários são inervados por fibras nervosas noradrenérgicas do SNA. 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 ⁽³¹⁾.

Monócitos, macrófagos e linfócitos possuem receptores para muitos neurotransmissores. Deste modo, mediadas por receptores para hormônios neuroendócrinos, as células linfóides e mielóides são aptas a responder aos sinais do eixo HPA e do SNA, tendo com resultado a ativação ou inibição de suas atividades celulares ⁽³¹⁾. Ademais, além de produzirem citocinas, os linfócitos também são capazes de sintetizar hormônios como ACTH, GH e PRL ⁽³²⁾.

O estresse também pode alterar morfológicamente os órgãos linfóides. SELYE⁽²⁾ relatou alterações no timo, linfonodos, e no baço de camundongos estressados, sendo tais efeitos induzidos pela presença dos glicocorticóides liberados durante a ação do eixo HPA. Nosso grupo de pesquisa observou que camundongos submetidos a estresse crônico por imobilização durante 7 dias consecutivos não apresentaram alterações morfológicas no timo, medula óssea e na adrenal; contudo, estes animais apresentaram maior número de centros germinativos presentes no baço⁽²³⁾. Tais alterações podem depender do tipo e período de estresse. Dominguez-Gerpe & Rey-Mendez⁽¹⁴⁾, ao utilizarem o modelo de estresse por imobilização durante 14 dias, observaram diminuição de tímócitos e células B em linfonodos, além de relatarem que a resposta imune ao estresse pode ser variável, dependendo do compartimento do órgão imunológico avaliado. Contraditoriamente, AVITSUR *et al.*⁽³³⁾, utilizando modelo de estresse social, observaram redução de células T acompanhada de inalterado número de células B no baço.

Os receptores semelhantes a Toll (*Toll-like receptors* = TLRs) são constituintes de uma família de receptores transmembrânicos que exerce papel fundamental nas respostas imunes humoral e celular, além de proporcionar ação inflamatória por induzir a transcrição de citocinas pró-inflamatórias via ativação do fator nuclear κ B (NF κ B). Estes receptores reconhecem moléculas ou estruturas presentes em microrganismos, denominadas padrões moleculares patógeno-associadas (PAMPs), ativando, assim, a resposta imunológica a infecções. Os TLRs são expressos amplamente por células imunológicas, como macrófagos, linfócitos T e B, além de células epiteliais e endoteliais^(34, 35). Estes receptores podem mediar a apoptose mediante interação entre o domínio de morte do fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) com o domínio de morte associado ao Fas⁽³⁶⁾. Dentre os TLRs mais estudados, estão o TLR-2 e TLR-4.

Devido a sua relação com a ativação imunológica, os TLRs estão sendo investigados quanto aos seus efeitos no sistema imune sob condição de estresse. Pannacci *et al.*⁽³⁷⁾ observaram que camundongos

submetidos a estresse por nado forçado exibiram maior expressão de TLR-4, não havendo alteração na expressão de TLR-2, o que demonstra uma diferente regulação fisiológica entre os membros da família destes receptores. Também tem sido observado que o estresse pode induzir a expressão de ligantes endógenos capazes de ativar o TLR-4, como as proteínas de choque térmico (HSPs), as quais induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias através da ativação de TLRs ⁽³⁸⁾.

Zhang *et al.* ⁽³⁹⁾ observaram que o estresse crônico pode modular o sistema imune através de mecanismo TLR-4-dependente. Neste estudo, foi observado que camundongos submetidos a estresse por imobilização por 12 h apresentaram maior expressão de TLR-4 em células do baço em comparação ao grupo controle. Os autores observaram também que, curiosamente, no caso de animais deficientes em TLR-4, houve menor efeito imunossupressivo induzido pelo estresse, com diminuição de esplenócitos e desequilíbrio entre a produção de citocinas padrão Th1 e Th2, em comparação com animais do tipo selvagem.

Há trabalhos evidenciando a expressão de TLRs na adrenal tanto em humanos quanto em camundongos ^(40, 41). Bornstein *et al.* ⁽⁴¹⁾ verificaram que, após 6 h de estresse inflamatório por administração intraperitoneal de LPS ou de ácido lipoteicoico, animais deficientes em TLR-2 produziram menor quantidade de glicocorticóides, em comparação aos animais normais. O mesmo ocorreu em relação ao nível de catecolamina plasmática. Animais deficientes em TLR-2 também apresentaram menor ativação de NFκB e diminuída expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-α) pelas células adrenocorticais. A diminuição da produção destas citocinas na ausência deste receptor está de acordo com outros trabalhos ⁽⁴²⁾. A partir destes dados, pode-se constatar que a presença e a ativação do TLRs (no caso, de TLR-2) podem ser importantes para a atividade do eixo HPA.

Por outro lado, trabalhos têm indicado que os glicocorticóides podem modular a expressão dos TLRs. Lancaster ⁽⁴³⁾, através do tratamento de monócitos de sangue humano com dexametasona por 8 h, observou que estas células apresentaram inibida expressão de TLR-1,

2 e 4 de modo dose-dependente. Contraditoriamente, foi observado que células mononucleares de sangue periférico humano tratadas com glicocorticóides por 18 h exibiram menor expressão de TLR-3 enquanto TLR-2 e TLR-4 encontravam-se altamente expressos. Através destes resultados, sugere-se que os glicocorticóides são capazes de modular a expressão de TLRs de monócitos, e que diferentes TLRs apresentam sensibilidade variada frente ao tratamento com estes hormônios do estresse. No entanto, futuras investigações ainda são necessárias para evidenciar se os glicocorticóides atuam direta ou indiretamente sobre a expressão destes receptores ⁽⁴⁴⁾.

PRINCIPAIS HORMÔNIOS DO ESTRESSE E SEUS EFEITOS NO SISTEMA IMUNE

O eixo HPA e o SNA são vias neuroendócrinas ativadas em resposta ao estresse e controlam o sistema imune através da liberação de hormônios resultantes de sua ativação, como os glicocorticóides e as catecolaminas, respectivamente. No entanto, há outros fatores neuroendócrinos envolvidos durante o estresse, também capazes de regular o sistema imune ⁽¹¹⁾.

A prolactina é um hormônio secretado a partir da glândula pituitária anterior, e, embora tenha como funções principais o desenvolvimento das glândulas mamárias e a iniciação e manutenção da lactação, receptores para prolactina (PRLR) encontram-se amplamente distribuídos em diferentes sítios extrapituitários, como as células imunes. Há evidências de que a produção e a liberação de prolactina podem ser reguladas por receptores para dopamina presentes em linfócitos. A ativação dos PRLRs se dá através da via de sinalização via JAK-STAT, a qual é também utilizada por todos os receptores para citocinas hematopoiéticas ⁽⁴⁵⁾. É geralmente considerado um hormônio imunoestimulador, podendo estimular tanto a produção de citocinas padrão Th1 quanto Th2.

Como células imunes também são capazes de sintetizar prolactina, estudos têm investigado o papel deste hormônio sobre o sistema imune, o qual pode regular a produção de citocinas, enquanto que as citocinas IL-2, IL-4 e IL-1 β podem regular a expressão deste hormônio por células T. A prolactina também pode exercer importante papel na resposta antitumoral ao estimular a produção de IFN- γ pelas células NK e T. Por outro lado, foi demonstrado que, em camundongos *knockout* para ambos prolactina e PRLR, a presença destes dois fatores não é necessariamente requerida para o desenvolvimento e função normais do sistema imune. Hipotetiza-se que a atividade redundante exercida por outros hormônios, como o GH, e por citocinas específicas sobre a atividade da prolactina, explicaria a inexistência de desordens imunes nestes animais ⁽⁴⁵⁾.

Foi observado em ratos que a prolactina é liberada durante o estresse, embora o oposto também possa ocorrer, dependendo das condições. Estudantes em época de exame escolar não apresentaram alteração nos níveis de prolactina. Foi observada produção diminuída deste hormônio em casais recém-casados em condições de conflitos matrimoniais. Por outro lado, outros estudos apontam aumento da prolactina durante o estresse ⁽⁴⁶⁾. Apesar das divergências entre os resultados, a prolactina ainda é menos estudada em comparação com os glicocorticóides e as catecolaminas.

O GH, assim como a prolactina, também é secretado pela pituitária anterior. Tem como papel principal promover o crescimento longitudinal pós-natal via interação com o seu receptor (GHR), e também regula carboidratos, lipídios, nitrogênio e o metabolismo mineral. Muitas de suas ações são mediadas pela indução do fator de crescimento do tipo insulina-1 (IGF-1). O GH é regulado positivamente pelo hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) e negativamente pela somatostatina na pituitária. O GHR, quando ativado pelo hormônio, é dimerizado e sua sinalização também se dá via JAK-STAT ⁽⁴⁵⁾.

GH e o IGF-1 podem influenciar a manutenção, desenvolvimento e função do sistema imune ⁽⁴⁵⁾. Por ser produzido também em tecidos imunes e por exercer efeito autócrino/parácrino sobre as células imunológicas, o

GH também é considerado um hormônio imunestimulador, podendo atuar na progressão do ciclo celular de células linfóides. Savino *et al.* ⁽⁴⁷⁾ observaram que camundongos transgênicos, os quais superexpressavam o GH ou GHRH, apresentaram exacerbado crescimento do timo e do baço. Estudos têm evidenciado aumento na produção de GH durante o estresse. Casais recém-casados sob conflitos matrimoniais apresentaram altos níveis de GH no plasma. Por outro lado, indivíduos portadores do mal de Alzheimer apresentaram diminuição de mRNA de GH em células do sangue periférico e em células B em comparação com indivíduos saudáveis ⁽⁴⁸⁾.

Em condições fisiológicas, a prolactina, o GH e o IGF-I podem conter os efeitos tanto do estresse fisiológico quanto ambiental, sugerindo que estes hormônios seriam estresse-responsivos e capazes de inibir os efeitos supressivos causados pelos glicocorticóides. Contraditoriamente, foi observado que em situações de estresse crônico, o GH pode ser inibido pelos glicocorticóides presentes em elevada concentração ao inibirem o IGF-I e outros fatores de crescimento presentes em tecidos-alvo. Em estresse psicológico com alta atividade do eixo HPA, como ansiedade e depressão, há diminuição de ambos GH e IGF-I. O mesmo se dá quando há administração intravenosa de glicocorticóides ⁽²¹⁾.

A idéia da interação entre GH, prolactina, IGF-I e hormônios imunossupressivos sugere fortemente que, além da relação hormônio-sistema imune, há também a relação hormônio-hormônio para a manutenção da homeostase do organismo frente ao estresse ⁽⁴⁵⁾. Ademais, pode-se dizer que existe um sistema regulatório entre o sistema endócrino e o sistema imune que envolve principalmente estes três hormônios e as citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α). Em situação normal, há ausência de inflamação cerebral, o que faz com que haja um balanço ótimo entre os hormônios e as citocinas. Durante a inflamação cerebral ou periférica, ocorre o desequilíbrio deste balanço e, como resposta, há maior produção destes hormônios como tentativa de inibir as ações inflamatórias das citocinas. Por outro lado, esta reação pode ser recíproca quando a razão hormônio/citocina aumenta, levando a supressão hormonal pelas citocinas e pelos glicocorticóides ⁽⁴⁹⁾.

Os glicocorticóides são comumente utilizados como agentes terapêuticos tanto em inflamações agudas quanto crônicas, além de serem utilizados para o tratamento de doenças autoimunes e de pacientes submetidos a transplantes, devido às suas ações antiinflamatórias e imunossupressoras, que ocorrem através da sua ligação com o GR. Quando não é ativado pelo seu ligante, o GR fica no citoplasma como parte de um complexo multiprotéico (receptossomo), que pode conter vários componentes, dependendo da célula. A ligação hormonal faz com que haja mudança na conformação do complexo, liberando o GR, o qual transloca-se para o núcleo, onde liga-se a seqüências específicas de DNA, modulando a expressão de genes pró-inflamatórios ⁽⁵⁰⁾.

Os hormônios glicocorticóides regulam vários processos biológicos, como proliferação celular, inflamação e podem inibir o tráfego de células T, B, NK, eosinófilos, basófilos, macrófagos e monócitos ^(3, 50). Além disso, os glicocorticóides podem interferir em vias de sinalização de fatores de transcrição, como o NFκB e o ativador da proteína 1 (AP-1), inibindo a transcrição de moléculas pró-inflamatórias ⁽⁵¹⁾. Também aumentam a expressão da subunidade IκB, inibidora do NFκB. Por outro lado, o NFκB e os glicocorticóides podem ser antagonistas mútuos, uma vez que o NFκB também é capaz de inibir a ativação de genes responsivos aos glicocorticóides. Deste modo, estes dois sistemas de funções opostas são capazes de regular a resposta inflamatória.

A atividade imunossupressora dos glicocorticóides resulta de suas ações sobre vários alvos moleculares, regulando negativamente moléculas de adesão da superfície celular, inibindo a regulação do ligante de CD40 em células T CD4+ e inibindo diretamente eventos de sinalização do receptor de célula T (TCR). No entanto, a inibição da produção de citocinas é considerada como o fenômeno biológico mais relevante da imunossupressão induzida pelos glicocorticóides.

Os glicocorticóides podem regular citocinas por meio da sinalização, interagindo com o STAT-3. Uma vez que o STAT-3 é um fator-chave envolvido na ação biológica da IL-6, os glicocorticóides podem alterar a atividade inflamatória desta citocina. Sabe-se também

que, através da inibição de IL-1, IL-2 e IFN- γ , glicocorticóides contribuem para a diminuição da proliferação de linfócitos ⁽⁵²⁾.

Inibidores de glicocorticóides, como o esteróide dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu metabólito androstenediol (AED), são importantes para a amenização dos efeitos imunossupressores destes hormônios do estresse. Antagonistas de receptores para glicocorticóides também são empregados, sendo observado que camundongos tratados com antagonistas de receptores para glicocorticóides (RU40555 e RU486) apresentaram restaurada produção de citocinas, recrutamento de células inflamatórias e menor tempo de reparo de lesões ⁽⁵³⁾.

Os glicocorticóides também podem exercer atividades antagônicas. Apesar de estarem relacionados com a indução de apoptose de células T, podem inibir o processo apoptótico através da inibição da ativação mediada pelo ligante de Fas (FasL). Também foi observado que glicocorticóides endógenos em níveis fisiológicos normais não são imunossupressores, podendo até mesmo aumentar a resposta imune ⁽⁵⁴⁾.

No tocante às atividades imunossupressoras dos glicocorticóides, é importante frisar que estes hormônios não são os únicos que podem exercer este tipo de atividade, e um outro exemplo disso são as catecolaminas ⁽⁵⁵⁾.

As catecolaminas, assim como os glicocorticóides, também podem ser consideradas imunossupressoras. A curto prazo, elas podem inibir a proliferação de linfócitos T através de receptores β -adrenérgicos e por inibir a produção de IL-12, IFN- γ e TNF- α , ou até mesmo por induzir maiores níveis de cAMP intracelular ⁽⁵⁶⁾. No entanto, em certas regiões e condições, elas podem favorecer a resposta imune local, induzindo a produção de IL-1, TNF- α e IL-8.

As catecolaminas também podem estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β ⁽⁵⁷⁾. A norepinefrina, via estímulo dos receptores β 2-adrenérgicos, aumenta a produção de anticorpos por células B. Um possível mecanismo para este efeito envolve o aumento da diferenciação de células B em células secretoras de

anticorpos mediada pelas catecolaminas. Assim, agonistas de receptores β 2-adrenérgicos potencializam a produção de IgE mediada por IL-4 em células humanas do sangue periférico, ao mesmo tempo que inibem a produção de IFN- γ por estas células. Glicocorticóides e IL-4 também exercem sinergismo quanto à diferenciação de células B em produtoras de IgE.

O estresse geralmente induz supressão da resposta imune celular (padrão Th1), não exercendo efeito significativo na imunidade humoral (padrão Th2) e em seus mecanismos efetores ⁽⁵⁸⁾. A ativação da resposta Th1 contribui para a imunidade celular enquanto que a ativação da resposta Th2 favorece a atividade mediada por anticorpos ^(59, 60).

As células Th1 e Th2 representam duas subpopulações de células T CD4⁺ que podem ser diferenciadas pelo padrão de citocinas que produzem. As células Th1 produzem IL-2 e IFN- γ , dentre outras, e inibem a proliferação das células Th2. Por outro lado, as Th2 secretam principalmente IL-4 e IL-10, as quais induzem a diferenciação de células Th2 e inibem as de padrão Th1.

Tanto os glicocorticóides quanto as catecolaminas induzem a resposta imune padrão Th2, através da supressão de células apresentadoras de antígeno e da produção de citocinas Th1, estimulando a produção de citocinas Th2 ⁽⁵⁷⁾. Isso ocorre porque os glicocorticóides e as catecolaminas, através da ativação dos receptores GR e β 2-adrenérgicos, respectivamente, suprimem a produção de IL-12 das células apresentadoras de antígeno. Uma vez que a IL-12 é extremamente importante para induzir a produção de IFN- γ e para inibir a síntese de IL-4 pelas células T, a supressão da citocina pelos hormônios está associada com a diminuição de IFN- γ e aumento de IL-4 por estas células ⁽⁶¹⁾. Glicocorticóides também exercem efeito direto sobre as células Th2, regulando positivamente a produção de IL-10 e de IL-13.

Receptores β 2-adrenérgicos são expressos em grande densidade em células Th1, enquanto que em células Th2 estão em quantidade indetectável, sugerindo que as catecolaminas não afetam diretamente a produção de citocinas padrão Th2. Assim, tanto em humanos quanto

em camundongos, agonistas β 2-adrenérgicos podem inibir a produção de IFN- γ pelas células Th1, não afetando a produção de IL-4 pelas células Th2.

As propriedades sistêmicas indutoras da resposta Th2 exercidas por estes hormônios do estresse podem não ocorrer em certos locais do organismo. Tratamento com glicocorticóides, por exemplo, diminuiu o número de células IL-4 positivas em mucosas brônquica e nasal. Já a síntese de TGF- β (citocina de potente ação anti-inflamatória) é aumentada por glicocorticóides em células T humanas, mas não em células da glia. Baixas concentrações deste hormônio também foram capazes de ativar macrófagos alveolares e produzir IL-1 β induzida por LPS. Por sua vez, a norepinefrina, via ativação dos receptores β 2-adrenérgicos pode aumentar a produção de TNF por macrófagos peritoneais murinos. O mesmo foi observado em camundongos submetidos a estresse agudo por choque elétrico ou por hemorragia, que são condições associadas a elevados níveis de catecolaminas.

A norepinefrina também pode estar envolvida na progressão tumoral. Yang *et al.*⁽⁶²⁾ observaram que este hormônio aumentou fatores angiogênicos, como metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em linhagem de células de carcinoma nasofaríngeal.

A acetilcolina, hormônio resultante da ativação do sistema nervoso parassimpático, também exerce papel importante na regulação do sistema imune induzida pelo estresse. A ativação do SNA com a subsequente liberação de acetilcolina é um rápido mecanismo que serve como resposta anti-inflamatória ao sinal inflamatório enviado ao cérebro. A acetilcolina pode atenuar a liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF, IL-6 e IL-18 em macrófagos humanos estimulados por LPS.

Além do SNC, o sistema nervoso periférico também tem sua importância sobre o sistema imunológico, uma vez que regula a resposta imune local em sítios de inflamação através de neuropeptídeos, como a substância P, e CRH periférico. Estas moléculas são liberadas de sinapses ou podem ser sintetizadas e liberadas por células imunes, levando a respostas inflamatórias.

RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE E DOENÇAS

A Psiconeuroimunologia tem investigado por décadas a relação entre estresse e desenvolvimento de doenças. Tal relação tem se tornado cada vez mais clara devido ao insistente estudo por parte dos pesquisadores na tentativa de compreender os mecanismos através dos quais o estresse pode alterar e/ou suprimir a resposta imunológica, modulando certos fatores ligados ao sistema imune como a produção de citocinas e a atividade celular.

Tanto o excesso quanto a inadequação da resposta dos hormônios do estresse estão associados com doenças, levando à suscetibilidade a infecções e a doenças inflamatórias crônicas, autoimunes e alérgicas. Assim, a ativação crônica do eixo HPA durante o estresse pode afetar a susceptibilidade ou o grau das doenças infecciosas através do efeito imunossupressivo dos glicocorticóides ⁽⁶³⁾. Em contraste, a diminuída ativação do eixo HPA está associada com alta suscetibilidade a doenças autoimunes e inflamatórias crônicas. Isto pode ser observado em animais com artrite submetidos à adrenalectomia ou após administração de antagonistas de receptores para glicocorticóides, que apresentaram aumento exacerbado do estado da doença, podendo resultar em morte dos mesmos.

Mudanças fisiológicas nos níveis de glicocorticóides circulantes estão associadas com desequilíbrio no padrão de citocinas produzidas. A diminuição da resposta Th1 em relação à Th2 leva a uma maior suscetibilidade a infecções fúngicas, virais e bacterianas, tanto em animais quanto em humanos, sendo esse desequilíbrio considerado o principal fator que leva ao desenvolvimento de doenças infecciosas ⁽⁵⁷⁾.

Zhang *et al.* ⁽⁶⁴⁾ observaram que o estresse por imobilização inibiu a migração de leucócitos e a produção de citocinas padrão Th1, mas induziu, entretanto, aumento de citocinas padrão Th2 em animais infectados com *Lysteria monocytogenes*. Também foi observado que a infecção por *Staphylococcus aureus* é favorecida pelo estresse, uma vez que a resistência natural a microrganismos depende da habilidade das células

fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) em migrar para o sítio de infecção, o que é suprimido pelo estresse. O tratamento com glicocorticóides aumenta a suscetibilidade à tuberculose, por diminuir a expressão de mRNA do fator de resistência Nramp 1.

Além da resposta Th2 em infecções, esta também pode estar associada a reações alérgicas, asma, urticária e alergia a alimentos⁽⁵⁷⁾. Doenças autoimunes como lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e esclerose sistêmica estão relacionadas com alta produção de prolactina, o que acontece em situações de estresse.

Estudos também relatam que o estresse pode ser favorável quanto à ativação de viroses latentes. Estudantes sob estresse causado por exame escolar apresentaram diminuição no controle imune contra o vírus Epstein-Barr (EBV) e herpes simples tipo 1 (HSV-1) latentes. Diferentes tipos de estresse também podem exercer diferentes respostas fisiológicas quanto às viroses.

O tempo de reparação de lesões também é um fator que sofre intervenção do estresse. Indivíduos sob estresse apresentam maior tempo de reparo de lesões devido ao aumento de cortisol, o qual inibe o processo de celularização, diminui o GH e a produção de citocinas pró-inflamatórias no sítio da injúria⁽¹¹⁾. Em mulheres sob estresse psicológico foi observada diminuição da secreção de IL-1 e de IL-8 no local lesionado⁽⁶³⁾. Em modelos animais de injúria por queimadura, a inibição da imunidade celular foi associada à diminuída produção de IFN- γ e de IL-12 e alta produção de IL-10. Camundongos submetidos a estresse por imobilização por 8 dias consecutivos apresentaram recuperação no reparo de lesões após administração do antagonista de receptor para glicocorticóide RU40555.

Nas últimas décadas, pesquisadores também têm relacionado o estresse com progressão do câncer, devido a ocorrência de disfunções celulares, como dano no DNA e diminuições no número e na atividade de células protetoras como os linfócitos T e principalmente células NK⁽⁶⁵⁾. Em animais, foi demonstrado que estresse cirúrgico e psicológico podem suprimir a atividade de células NK em ratos, suprimindo

assim a resistência ao desenvolvimento tumoral ⁽⁶⁾. Também tem sido demonstrado que estresse social e estresse por isolamento podem aumentar o desenvolvimento de metástase tumoral em modelos animais ⁽⁶⁶⁾, devido à alta produção das citocinas pró-inflamatórias. IL-1 β , IL-6 e TNF- α podem exercer papel na progressão tumoral, estando envolvidas no processo da angiogênese. Pacientes com câncer apresentaram maior expressão de citocinas pró-inflamatórias e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fatores estes participantes no processo de metástase. Ademais, células tratadas com IL-1 β induziram a expressão de VEGF.

Estudos realizados em animais e humanos sugerem fortemente a importância do papel imunoregulador do eixo HPA e a importância biológica da sua apropriada responsividade em relação a doenças inflamatórias. Animais que falham ao gerar uma resposta dos glicocorticóides ao estímulo psicológico são altamente vulneráveis a inflamação. Em humanos, foi observada pouca responsividade do eixo HPA em pacientes com dermatite atópica sob estresse psicossocial.

A partir destes dados pode-se verificar que agentes estressores afetam a resposta imune, fazendo com que o organismo fique mais vulnerável quanto à sua defesa. O fator psicológico em relação à situação de estresse também deve ser considerado, uma vez que diferentes padrões de comportamento (temperamento, personalidade, etc.) frente ao agente estressor podem afetar o curso da doença de diferentes maneiras ⁽⁶⁷⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta ao estresse é um mecanismo evolutivo de extrema importância para a sobrevivência do indivíduo, uma vez que é através desta resposta que o organismo é induzido a enfrentar ou se proteger contra uma situação de perigo. Esta resposta não consiste de um só fenômeno e sim de diversos efeitos fisiológicos, os quais envolvem a participação de diferentes sistemas: nervoso, endócrino e o imunológico,

na tentativa de manter a homeostase do organismo perturbada pelo estímulo estressor. A manutenção da homeostase é importante, uma vez que é necessária para o bom e normal funcionamento do organismo, já que, em desequilíbrio, pode resultar em doenças.

As doenças são desencadeadas pelo desequilíbrio causado pela ativação imprópria (tanto exacerbada quanto de intensidade abaixo do normal) do sistema neuroendócrino, refletindo no funcionamento e atividade do sistema imune. Esta disfunção é principalmente caracterizada pelo desequilíbrio do padrão de produção das citocinas produzidas, e os glicocorticóides e as catecolaminas liberados durante o estresse têm sido considerados os principais indutores deste desequilíbrio imune, uma vez que, quando liberados em altas concentrações, podem inibir a resposta Th1, levando à ocorrência de doenças autoimunes, depressão e câncer. Por outro lado, quando produzidos em níveis abaixo do basal, ocorre prevalência da produção de citocinas Th2, favorecendo, deste modo, doenças alérgicas e infecciosas.

A administração de antagonistas ou de agonistas de receptores destes hormônios tem sido amplamente utilizada pelos pesquisadores na tentativa de reverter ou impedir este desequilíbrio entre as respostas imunes. Ademais, administração de citocinas (anti- ou pró-inflamatórias) e a utilização de produtos naturais têm sido investigadas, por exercerem atividades imunomodulatórias. Nosso grupo de pesquisadores, por exemplo, tem investigado a ação da própolis sobre o sistema imune de camundongos submetidos a estresse, buscando alternativas que possam ser realmente utilizadas como tratamento em humanos, visando conter os efeitos do estresse sobre o sistema imune. Estes estudos também são importantes para melhor compreensão dos mecanismos da resposta do estresse, os quais ainda não estão completamente elucidados.

Tal falta de total compreensão deve-se ao fato da complexidade existente na ativação da rede de comunicação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, pois, além das citocinas, há participação de outros fatores como os neurotransmissores, receptores, fatores de transcrição

intracelular, dentre outros, que ainda necessitam de maior entendimento sobre seus mecanismos de ação e suas funções em condições distintas. Ademais, os eventos podem se diversificar dependendo da intensidade, do tipo e do período de estresse. Isso se deve a inegável importância do fator psicológico em relação ao comportamento do organismo frente à situação de estresse. A personalidade e a experiência de vida são determinantes para o tipo de comportamento do organismo durante o estresse, fazendo com que não haja a existência de padrões comportamental e fisiológico comuns entre as diferentes situações.

Deste modo, percebe-se o quanto o campo de investigação dos estudos sobre os efeitos do estresse e suas conseqüências no sistema imune é amplo, e, por ser complexo, também pode ser considerado, sem dúvida, intrigante. Não se pode esquecer quão importante é o estresse 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. Finalizando, é imprescindível o entendimento da funcionalidade do organismo durante o estresse e seu impacto na resposta imune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kioukia-Fougia N, Antoniou K, Bekris S, Liapi C, Christofidis I, Papadopoulou-Daifoti Z. The effects of stress exposure on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thymus, thyroid hormones and glucose levels. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 26, p. 823-30, 2002.
2. Selye H. *The stress of life*. McGraw-Hill Book Co.: New York, 1978.
3. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews*, v. 21, p. 55-89, 2000.

4. Dhabhar FS. Stress-induced augmentation of immune function – the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 16, p. 785-98, 2002
5. Pruett SB. Stress and the immune system. *Pathophysiology*, v. 9, p. 133-53, 2003.
6. Kemeny ME, Schedlowsky M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 21, p. 1009-18, 2007.
7. Jacobs R, Pawlak CR, Mikeska E, Meyer-Olson D, Martin M, Heijnen CJ, Schedlowski M, Schimdt RE. Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients differ from healthy controls in their cytokine pattern after stress exposure. *Rheumatology*, v. 40, p. 868-75, 2001.
8. De Vente W, Olf M, Van Amsterdam JGC, Kamphuis JH, Emmelkamp PMG. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 60, p. 54-61, 2003.
9. Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Richtand NM, Herman JP. Hypoactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology*, v. 147, p. 2008-17, 2006.
10. Ulrich-Lai YM, Engeland WC. Hyperinnervation during adrenal regeneration influences the rate of functional recovery. *Neuroendocrinology*, v. 71, p.107-23, 2000.
11. Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology*, v. 252, p. 16-26, 2008.
12. De Kloet ER. Stress in the brain. *European Journal of Pharmacology*, v. 405, p. 187-98, 2000
13. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews*, v. 17, p. 64-102, 1996.
14. Domínguez-Gerpe L, Rey-Méndez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *Immunology*, v. 2, p. 7, 2001.

15. 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.
16. Kiank C, Holtfreter B, Starke A, Mundt A, Wilke C, Schiitt C. Stress susceptibility predicts the severity of immune depression and the failure to combat bacterial infections in chronically stressed mice. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 20, p. 359-68, 2006.
17. Marin MT, Cruz FC, Planeta CS. Chronic restraint or variable stresses differently affect the behavior, corticosterone secretion and body weight in rats. *Physiology & Behavior*, v. 90, p. 29-35, 2007.
18. Azpiroz A, De Miguel Z, Fano E, Vegas O. Relations between different coping strategies for social stress, tumor development and neuroendocrine and immune activity in male mice. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 22, p. 690-8, 2008.
19. Sher L. The concept of post – traumatic mood disorder and its implications for adolescent suicidal behavior. *Minerva Pediatrica*, v. 60, p. 1393-9, 2008.
20. Hiramoto K, Homma T, Jikumar M, Miyashita H, Sato EF, Inoue M. Fasting differentially modulates the immunological system: its mechanism and sex difference. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 43, p.75-81, 2008.
21. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, v. 67, p. 259–84, 2005.
22. Sforcin JM, Nunes AG, Missima F, Sá-Nunes A, Faccioli LH. Effect of a leukotriene inhibitor (MK886) on nitric oxide and hydrogen peroxide production by macrophages of acutely and chronically stressed mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 59, p. 1249-54, 2007.
23. Missima F, Sforcin JM. Green Brazilian propolis action on macrophages and lymphoid organs in chronically stressed mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 5, p. 71-5, 2008.
24. Gadek-Michalska A, Bugajski J. Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *Journal of Physiology & Pharmacology*, v. 54, p. 449-59, 2003.

25. Safieh-Garabedian B, Poole S, Haddad JJ, Massaad CA, JABBUR S, SAADÉ, N.E. The role of the sympathetic efferents in endotoxin-induced localized inflammatory hyperalgesia and cytokine upregulation. *Neuropharmacology*, v. 42, p. 864-72, 2002.
26. Kariagina A, Romanenko D, Ren S, Chenoskova V. Hypothalamic-pituitary cytokine network. *Endocrinology*, v. 145, p. 104-12, 2004.
27. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, Pugin, J, Metz CN, Hultner L, Heumann D, Mannuel D, Bucala R, Glauser MP. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nature Medicine*, v. 6, p. 164-70, 2000.
28. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Trends in Neuroscience*, v. 25, p. 154-9, 2002.
29. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba A, Dudek D, Nowak G, Maes M. Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Polish Journal of Pharmacology*, v. 52, p. 237- 41, 2000.
30. Chenoskova V, Melmed S. Minireview: neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules. *Endocrinology*, v. 143, p. 1571-4, 2002.
31. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *International Immunopharmacology*, v. 2, p. 315-24, 2002.
32. Sabharwal P, Glaser R, Lafuse W, Varma S, Liu Q, Arkins S, Koouman R, Kutz L, Kelley KW, Malarkey WB. Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells: an autocrine growth factor for lymphoproliferation. *Medical Sciences*, v.89, p.7713-7716, 1992.
33. Avitsur R, Stark JL, Dhabhar FS, Sheridan JF. Social stress alters splenocyte phenotype and function. *Journal of Neuroimmunology*, v. 132, p.66-71, 2002.
34. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Seminars in Immunology*, v. 16, p. 3-9, 2004.
35. Suttmuller RPM, Morgan ME, Netea MG, Grauer O, Adema GJ. Toll-like receptors on regulatory T cells: expanding immune regulation. *Trends in Immunology*, v. 27, p. 387-93, 2006.

36. Haase R, Kirschning CJ, Sing A, Schrottner P, Fukase K, Kusumoto S, Wagner H, Heesemann J, Ruckdeschel K. A dominant role of Toll like receptor 4 in the signaling of apoptosis in bacteria-faced macrophages. *Journal of Immunology*, v. 171, p. 4294–303, 2003.
37. Pannacci M, Lucini V, Colleoni F, Martucci C, Grosso S, Sacerdote P, Scaglione F. *Panax ginseng* C.A. Mayer G 115 modulates pro-inflammatory cytokine production in mice throughout the increase of macrophage toll-like receptor 4 expression during physical stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 20, p. 546-51, 2006.
38. Campisi J, Fleshner M. Role of extracellular HSP72 in acute stress induced potentiation of innate immunity in active rats. *Journal of Applied Physiology*, v. 94, p. 43-52, 2003.
39. Zhang Y, Woodruff M, Zhang Y, Miao J, Hanley G, Stuart C, Zeng X, Prabhakar S, Moonman J, Zhao B, Yin D. Toll-like receptor 4 mediates chronic restraint stress-induced immune suppression. *Journal of Neuroimmunology*, v. 194, p. 115-122, 2008.
40. Bornstein SR, Schumann RR, Rettori V, Mccann SM, Zacharowski K. Toll like receptor 2 and toll like receptor 4 expression in human adrenals. *Hormone and Metabolic Research*, v. 36, p. 470–473, 2004a.
41. Bornstein SR, Zacharowski P, Schumann RR, Barthel A, Tran N, Papewalis C, Rettori V, MC Cann SM, Schulze-Osthoff K, Scherbaum WA, Tarnow J, Zacharowski K. Impaired adrenal stress response in toll-like receptor 2-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, v. 101, p.16695-70, 2004b.
42. Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S, Wang J, Reed G, Bronson R, Arnold MM, Knipe DM, Finberg RW. Herpes simplex virus 1 interaction with toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 101, p. 1315–20, 2004.
43. Lancaster GI. The influence of exercise on novel aspects of the immune system. PhD thesis, University of Birmingham, UK, 2004.
44. Gleeson M, Mcfarlin B, Flynn M. Exercise and toll-like receptors. *Exercise Immunology Review*, v. 12, p. 34-53, 2006.

45. Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 21, p. 384-392, 2007.
46. Tomei F, Ciarrocca M, Cherubini E, Rosati MV, Monti C, Capozzella A, Tomei G. Prolactin levels in workers exposed to chemical, physical and psycho-social urban stressors. *Journal of Occupational Health*, v. 48, p. 253-60, 2006.
47. Savino W, Smaniotta S, Binart N, Postel-Vinay MC, Dardenne M. *In vivo* effects of growth hormone on thymic cells. *Annals of New York Academy of Sciences*, v. 992, p. 179-85, 2003.
48. Wu H, Wang J, Cacioppo JT, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB. Chronic stress associated with spousal caregiving of patients with Alzheimer's dementia is associated with downregulation of B-lymphocyte GH mRNA. *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 54, p. 212-5, 1999.
49. Pace T, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 21, p. 9-19, 2007.
50. Riccardi C, Bruscoli S, Migliorati G. Molecular mechanisms of immunomodulatory activity of glucocorticoids. *Pharmacological Research*, v. 45, p. 361-8, 2002.
51. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture. *British Journal of Pharmacology*, v. 148, p. 245-54, 2006.
52. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, v. 52, p. 595-638, 2000.
53. Mercado AM, Padgett DA, Sheridan JF, Marucha PT. Altered kinetics of IL-1a, IL-1b, and KGF-1 gene expression in early wounds of restrained mice. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 16, p.150–62, 2002.
54. Tischner D, Reichardt HM. Glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 275, p. 62-70, 2008.

55. Haddad JJ, Saadé NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immuneendocrine interactions: a role for the hypothalamic–pituitary–adrenal revolving axis. *Journal of Neuroimmunology*, v. 133, p. 1–19, 2002.
56. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system – organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, v. 13, p. 257-67, 2006.
57. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 10, p. 359-68, 1999.
58. Viveros-Paredes JM, Puebla-Pérez AM, Gutiérrez-Coronado O, Sandoval-Ramírez L, Villaseñor-García MM. Dysregulation of the Th1/Th2 cytokine profile is associated with immunosuppression induced by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in mice. *International Immunopharmacology*, v. 6, p. 774-81, 2006.
59. Das J, Chen CH, Yang L, Cohn L, Ray P, Ray A. A critical role for NFκB in GATA 3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nature Immunology*, v. 500, p. 45-50, 2001.
60. Mullen AC, High FA, Hutchins AS, Lee HW, Villarino AV. Role of T-bet in commitment of TH1 cells before IL-12-dependent selection. *Science*, v. 292, p. 1907-10, 2001.
61. Wu CY, Wang K, Mcdyer JF, Seder RA. Prostaglandin E2 and dexamethasone inhibit IL-12 receptor expression and IL-12 responsiveness. *Journal of Immunology*, v. 161, p. 2723–30, 1998
62. Yang EV, Sood AK, Chen M, LI Y, Eubnk TD, Marsh CB, Jewell S, Flavahan NA, Morrison C, Yeh PE, Lemeshow S, Glaser R. Norepinefrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor matrix metalloproteinase (MPP)-2 and MPP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Research*, v. 66, p. 10357-64, 2006.
63. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine*, v. 105, p. 35–42, 1998.

64. Zhang D, Kishihara K, Wang B, Mizobe K, Kubo C, Nomoto K. Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Neuroimmunology*, v. 92, p. 139-51, 1998.
65. Palermo-Neto J, de Oliveira Massoco C, Robespierre de Souza W. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 17, p. 43-54, 2003.
66. Wu W, Yamaura T, Murakami K, Murata J, Matsumoto K, Watanabe H, Saiki I. Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sciences*, v. 66, p. 1827-38, 2000.
67. Nakaya N, Hansen PE, Schapiro IR, Eplov LF, Saito-Nakaya K, Uchitomi Y, Johansen C. Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study. *British Journal of Cancer*, v. 95, p.146-52, 2006.