

06
ca

Stress

(relacionado com o trabalho)

e Imunidade



cadernos
avulso

| 06

Ema Sacadura Leite
António de Sousa Uva



↓ Ficha técnica

Propriedade

> Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho (SPMT)
Av. da República, 34 - 1º, 1050-193 Lisboa

Presidente (SPMT)

> Prof.^a Ema Sacadura Leite

Redacção e Administração

> Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho

Coordenação da Edição e Editor Científico

> Prof. António de Sousa Uva

Design

> ifactorysolutions

Paginação e Produção

> ifactorysolutions

Tiragem

> 750 exemplares

Cadernos a vulso 06

> Setembro de 2010

 Índice

1. Introdução	5
2. <i>Stress</i> e alguns aspectos da sua fisiologia	11
2.1. Definição de <i>stress</i>	13
2.2. Alguns aspectos da fisiologia do <i>stress</i>	18
3. <i>Stress</i> relacionado com o trabalho e <i>burnout</i>	27
3.1. Algumas consequências do <i>stress</i> relacionado com o trabalho e como o <i>burnout</i>	33
3.2. Principais stressores de natureza profissional	37
4. Sistema imunitário e resposta imunitária	43
4.1. Imunidade natural	46
4.2. Imunidade específica	48
4.3. Avaliação do sistema imunitário	56
5. Interações entre o sistema nervoso e o sistema imunitário	61
5.1. Mecanismos de comunicação do sistema nervoso com o sistema imunitário	66
5.2. Mecanismos de comunicação do sistema imunitário com o sistema nervoso	73
6. Teorias relativas à influência do <i>stress</i> no sistema imunitário e na doença	75
7. Estudos que avaliam associações entre <i>stress</i> psicológico e alterações imunitárias em humanos	81

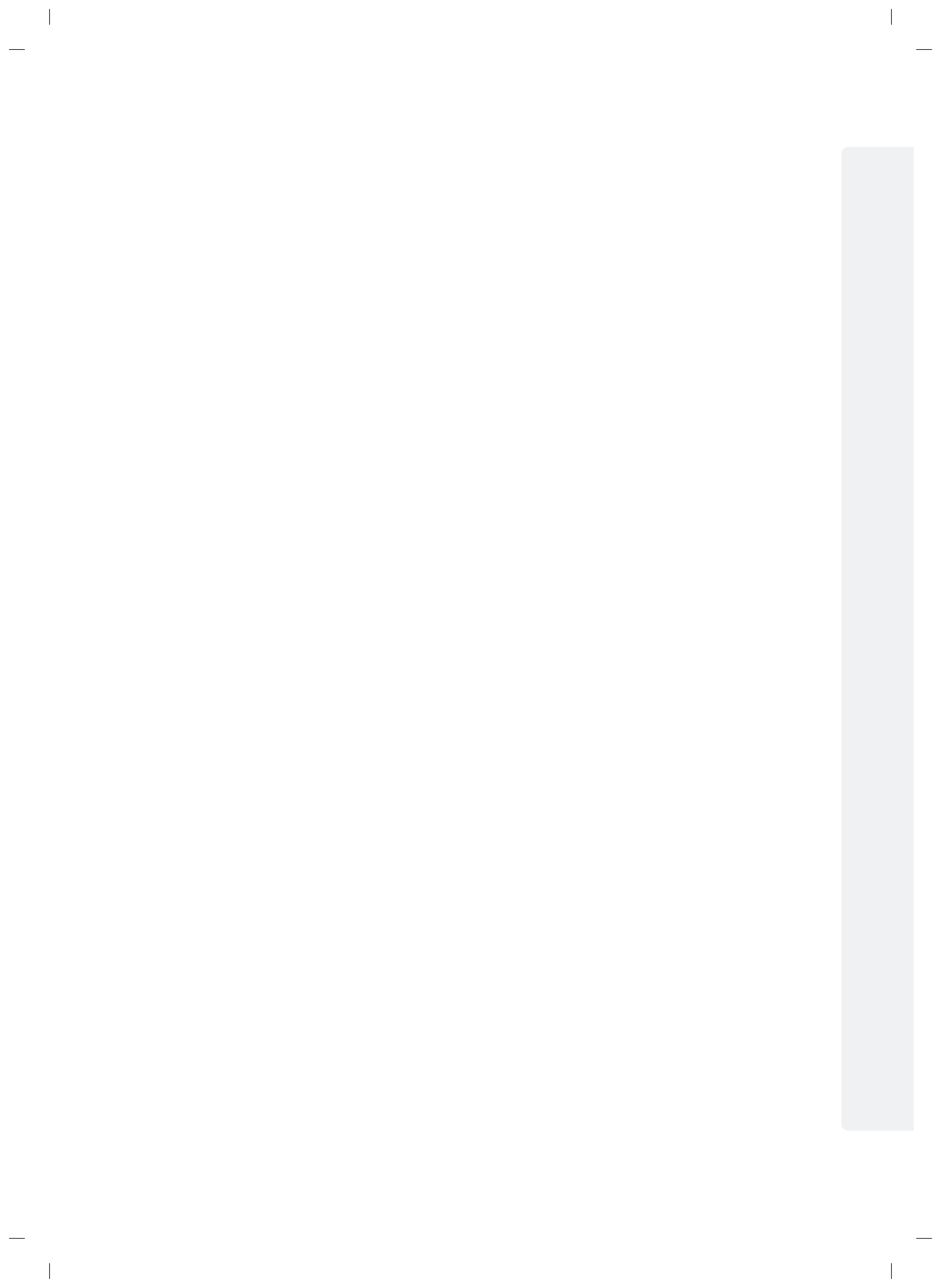


7.1. Stress e número de células imunitárias	84
7.2. Stress e alterações das funções celulares in vitro	87
7.3. Stress, expressão de citocinas e algumas implicações clínicas possíveis	88
7.4. Stress e alteração das citocinas pró-inflamatórias implicadas na cicatrização de feridas	91
7.5. Stress e alterações nos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada	93
7.6. Stress e reactivação de vírus latentes	94
7.7. Stress e níveis de imunoglobulinas	96
7.8. Stress e síntese de anticorpos após administração de vacinas	98
7.8.1. Associação entre stress e resposta à vacina contra a hepatite B	101
7.8.2. Associação entre stress e resposta à vacina antipneumocócica	104
7.8.3. Associação entre stress e resposta à vacina antimeningocócica	105
7.8.4. Associação entre stress e resposta à vacina contra a rubéola	106
7.8.5. Associação entre stress e resposta à vacina contra a gripe	107
7.9. Stress e tumorigénese	112
8. Estudos que avaliam a influência do stress relacionado com o trabalho e a imunidade	117
9. Conclusões e perspectivas futuras	129
9.1. Conclusões	131
9.2. Perspectivas futuras	133
10. Bibliografia	137



01

Introdução





↓ Introdução

Em 1975, Ader e Cohen (ADER, COHEN, 1975, citados por SERRA, 2007) comprovaram, experimentalmente, a relação entre mecanismos de aprendizagem e resposta imunitária. Desde então, e particularmente durante a década de 1990, tem-se verificado um interesse crescente sobre o estudo das inter-relações (e interdependências) entre os factores psicossociais, o sistema nervoso central, o sistema imunitário e a doença.

Entre as possíveis consequências do *stress* crónico, entendido como *distress* de longa duração, o qual poderá relacionar-se com a actividade profissional mas também com outras circunstâncias de vida do indivíduo, encontram-se os seus possíveis efeitos sobre o sistema imunitário.

É verdade que o *stress* relacionado com o trabalho pode ser influenciado por factores de natureza individual, como a personalidade do indivíduo e por outros factores condicionantes que determinam a avaliação de um acontecimento como gerador de *stress* (SPECTOR, 1999). Contudo, é igualmente verdade que determinadas características da actividade profissional podem constituir-se como factores indutores de *stress* para a maioria dos indivíduos.

Apesar da investigação sobre os efeitos da exposição a factores indutores de *stress*/estados de *stress* na resposta imunitária ser dificultada: **(1)** por questões metodológicas, **(2)** pela avaliação das situações ser significativamente variável entre indivíduos e até no próprio indivíduo em momentos distintos e **(3)** pelo facto de diferentes emoções negativas associadas ao *stress* poderem relacionar-se com diversas respostas fisiológicas, alguns trabalhos de revisão (COHEN, HERBERT, 1996; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; HERBERT, COHEN, 1993; PRUETT, 2001; PRUETT, 2003; SEGERSTROM, MILLER, 2004) chegaram a conclusões



idênticas: o *stress*, caracterizado de várias formas, afecta o sistema imunitário, pelo menos com base no critério estabelecido através da medição de diversos parâmetros imunológicos.

A “modulação” das interdependências entre o sistema imunitário, o sistema nervoso central e o sistema endócrino, determinada pelos *stressores* psicológicos constitui hoje o que se denomina por Psiconeuroimunologia (GLASER, 2007). Trata-se de uma complexa área científica caracterizada, no essencial, por uma investigação multi (e inter)disciplinar. Nesse contexto, tem sido descrita a influência dos *stressores* designadamente na resposta a vacinas (bacterianas e virais), na reactivação de vírus (como são os casos do vírus de Epstein-Barr ou o vírus herpes simples), no atraso do processo de cicatrização ou em determinadas doenças como a asma.

Nos primeiros dois capítulos desta publicação, os autores revêem alguns conceitos relacionados com o *stress*, a sua fisiologia, o *stress* relacionado com o trabalho e o *burnout*. Trata-se de uma abordagem sobre os conceitos essenciais sobre o *stress* e dos aspectos gerais sobre os mecanismos de activação de sistemas biológicos caracterizados pelas respostas fisiológicas de múltiplas vias, essencialmente neurológicas e endócrinas.

O capítulo seguinte é dedicado a uma revisão, não exaustiva, do sistema imunitário e da resposta imunitária, sendo o quinto capítulo dedicado à abordagem da interessante relação que se verifica entre o sistema nervoso e o sistema imunitário.

As teorias relativas à influência do *stress* no sistema imunitário e na doença sugerem que o *stress* de longa duração está predominantemente associado à supressão de diversos parâmetros imunológicos, nomeadamente de parâmetros funcionais

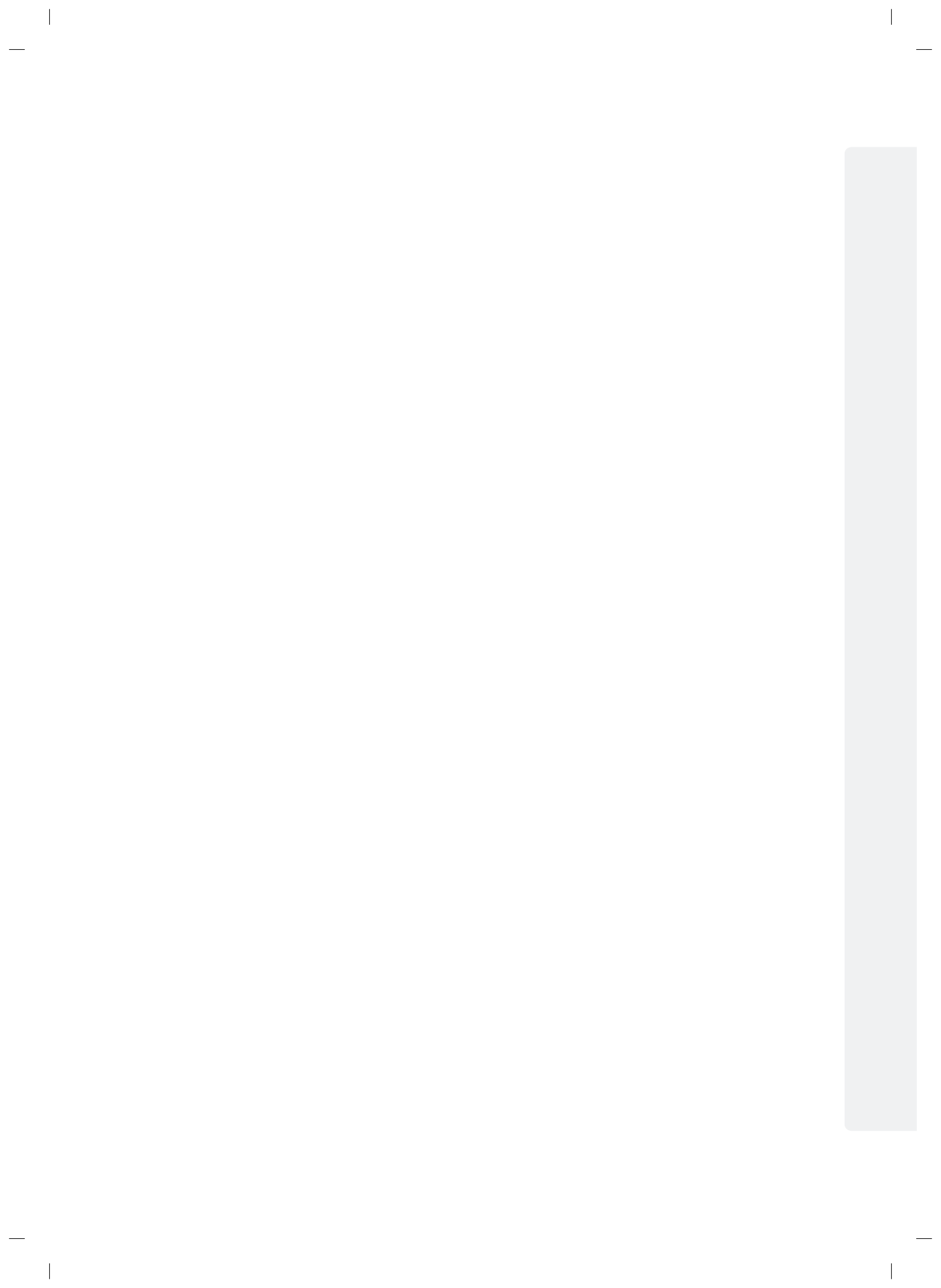


(COHEN, HERBERT, 1996; HERBERT, COHEN, 1993; SEGERSTROM, MILLER, 2004). Por sua vez, a exposição a acontecimentos objectivos e de curta duração (factores indutores de *stress* agudo) parece ter uma acção essencialmente estimuladora do sistema imunitário, em especial do número das células *Natural Killer* circulantes (DHABHAR, 2002; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Têm sido numerosos os estudos que avaliam associações entre *stress* psicológico e alterações imunitárias em humanos. No sétimo capítulo deste livro, são revistos alguns desses estudos, em função das alterações imunitárias estudadas. Por sua vez, o capítulo seguinte é dedicado ao tema da avaliação da influência do *stress* relacionado com o trabalho na resposta imunitária, avaliada de várias formas.

As relações entre o sistema nervoso central, o sistema imunitário e a doença constituem, na actualidade, um desafio aliciante em investigação nas ciências da saúde. Oxalá este livro corresponda às expectativas dos leitores e estimule a reflexão numa área de uma enorme complexidade, mas indispensável à aquisição de conhecimento dos mecanismos de compreensão do corpo humano.

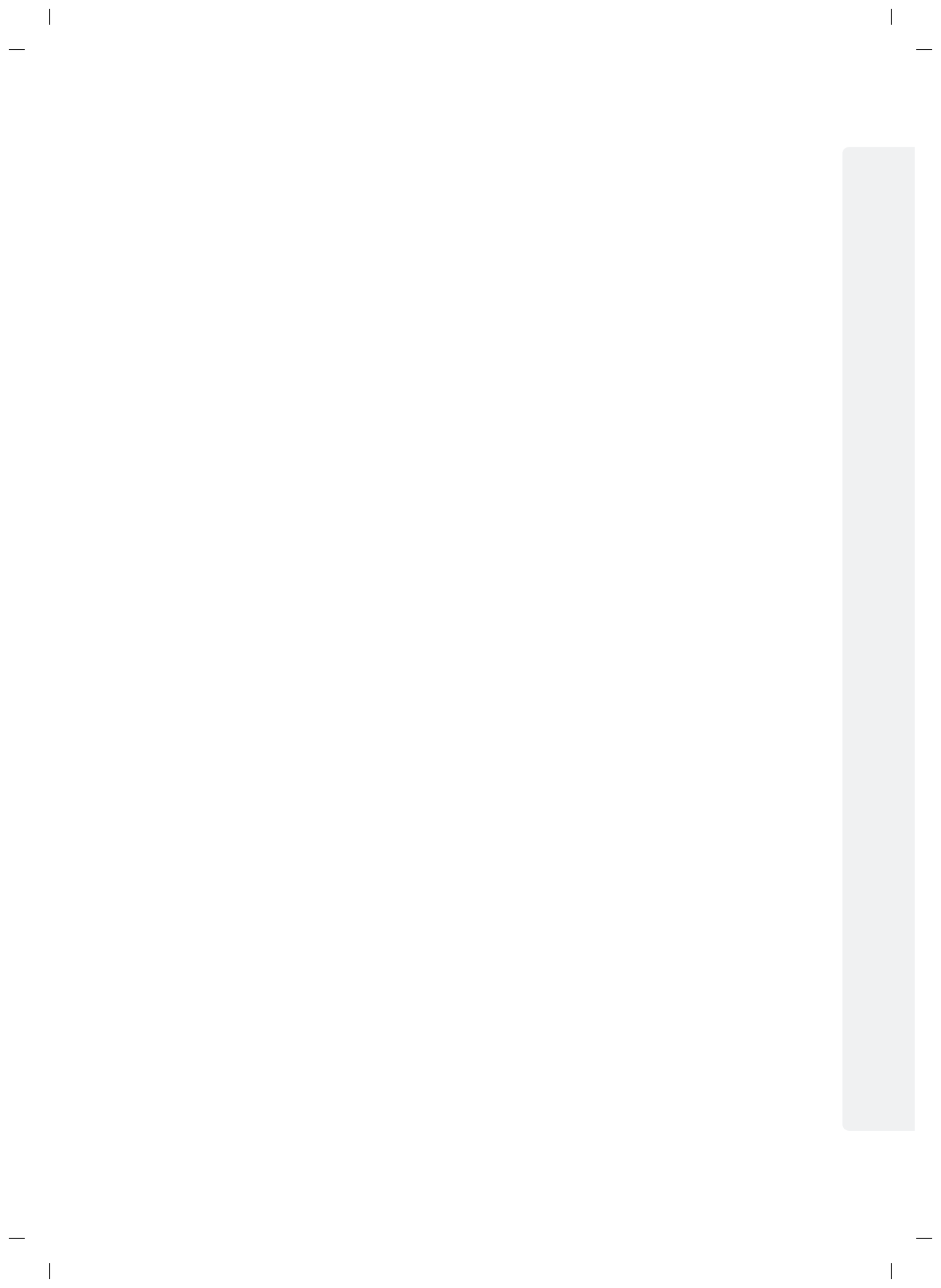
O conhecimento sobre o corpo humano é cada vez mais complexo. Trata-se de um sistema composto por vários subsistemas não isolados, que comunicam entre si em múltiplas relações de interdependência, que interagem e que são determinantes no (des)equilíbrio da nossa biologia





02

Stress e alguns aspectos da sua fisiologia





↓ 2.1. Definição de *stress*

Os termos “tensão”, “pressão” e “carga” (ou “sobrecarga”) são, frequentemente, utilizados como sinónimos de *stress*. De facto, a palavra *stress* tem a sua origem no verbo latino (i) *stringo*, *stringere*, *strinxi*, *strictum*, que significa *comprimir*, *restringir*, *apertar* (SERRA, 1999).

Têm sido desenvolvidas muitas teorias ou perspectivas abordando o conceito de *stress* e tentando explicar as reacções do indivíduo face ao mesmo. Uma vez que essas teorias e perspectivas se centram em vários aspectos do processo de *stress*, não se excluem mutuamente sendo até, de alguma forma, complementares.

A perspectiva biológica ou fisiológica, baseada nas respostas fisiológicas do indivíduo, foi inicialmente desenvolvida por Selye (SELYE, 1956). Essa perspectiva centra-se, no essencial, nas reacções do organismo perante um estímulo adverso, pelo que o *stress* é visto como a mobilização dos sistemas fisiológicos de defesa que permitem que o corpo se proteja (ou reaja) face a uma agressão.

De acordo com Selye (SELYE, 1956), após uma agressão física ou psíquica que ameaça o equilíbrio interno, o organismo desencadeia uma contra-reacção que procura restabelecer o equilíbrio. Para o mesmo autor, esta reacção não é específica, porque não depende da natureza do agente agressor, e é uma resposta geral do organismo a que denominou **Síndrome Geral de Adaptação**.

Basicamente, Selye descreve aquela síndrome como composta por três fases que se sucedem: **(1) a fase de alarme**, na qual ocorre a activação do sistema nervoso simpático e da medula suprarrenal correspondendo à activação dos mecanismos de defesa. Num segundo momento organizam-se os meios de defesa activa, o córtex suprarrenal aumenta de volume e apresenta uma elevada actividade.



A **fase de resistência (2)**, que é acompanhada da activação do córtex da suprarrenal, corresponde a um nível máximo de adaptação. Nesta fase, os sinais de alarme desaparecem e são muitas vezes substituídos por sinais contrários (por exemplo hemodiluição, hiperclorémia e anabolismo). E, finalmente, a **fase de exaustão** ou **esgotamento (3)**, que pode ocorrer se a agressão se mantiver por períodos prolongados, como semanas ou meses. Neste caso, acontece a reactivação terminal do sistema nervoso vegetativo e da glândula suprarrenal, verificando-se o colapso dos recursos adaptativos (SELYE, 1956).

Estes trabalhos de Selye permitiram demonstrar que, uma agressão, mesmo que psicológica, não se limita unicamente à expressão emocional, tendo repercussões orgânico-fisiológicas.

As respostas “mal adaptativas” e “adaptativas” foram também referidas por Selye, correspondendo basicamente aos conceitos de *distress* e de *eustress*. Serra definiu o *distress* como uma resposta negativa, desgastante e com consequências potencialmente nefastas para a saúde do indivíduo (SERRA, 1999). Por sua vez, o *eustress* refere-se a uma resposta dinamizadora, positiva, constituindo-se ela própria uma oportunidade de desenvolvimento pessoal que, de alguma forma, reforça ou fortalece mesmo a saúde (SERRA, 1999).

Uma vez que o *distress* parece ser a única resposta capaz de influenciar negativamente a imunidade dos indivíduos referimo-nos, no presente livro, ao *stress* crónico como *distress* de longa duração.

As principais críticas ao modelo de *stress* de Selye relacionaram-se com o facto desse modelo não considerar os factores psicológicos na avaliação da agressão



e ainda pelo facto da resposta stressante não ter um carácter específico (GRAZIANI, SWENDSEN, 2007).

Outros autores referem-se ao *stress* como uma característica ou um estímulo do ambiente, nomeadamente do ambiente de trabalho, que se apresenta com características nocivas. O *stress* é visto como uma característica mensurável funcionando como uma variável independente (HESPANHOL, 2005). Deste modo, o termo *stress* refere-se a características objectivas de uma situação, produzindo uma reacção denominada *strain* que, apesar de na maioria das vezes ser reversível poderá, ocasionalmente, tornar-se irreversível e produzir lesão.

A linha de investigação de Holmes e Rahe (HOLMES, RAHE, 1967) insere-se nesta abordagem e tem estudado o efeito dos grandes acontecimentos de vida (*Major Life Events*, na bibliografia anglo-saxónica) na saúde das pessoas. Estes grandes acontecimentos de vida, de que são exemplos a morte do cônjuge, o despedimento ou o aparecimento de uma doença crónica, constituem estímulos de natureza psicossocial capazes de induzir um esforço de reajustamento a essas situações por parte do indivíduo.

Os aborrecimentos diários ("*hassles*", na língua inglesa) poderão também influenciar negativamente a saúde dos indivíduos (SERRA, 1999). Serra considera ainda os acontecimentos desejados que não ocorreram (*non events*) e os traumas ocorridos na fase de desenvolvimento, que poderão vir a ter consequências negativas na vida adulta.

As características objectivas da situação, ou factores indutores de stress, têm sido classificadas de acordo com várias dimensões, tais como a duração (ELLIOT,



EISDORFER, 1982 citados por SEGERSTROM, MILLER, 2004; SERRA, 1999), a intensidade (SERRA, 1999) e a evolução (ELLIOT, EISDORFER, 1982 citados por SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Essas duas perspectivas (*stress* como estímulo e *stress* como resposta) baseiam-se num conceito relativamente simples estímulo-resposta, em que o indivíduo, de um modo passivo, traduz as características do ambiente em respostas fisiológicas e psicológicas (LEITE, 2009).

Na verdade, as teorias fisiológicas do *stress*, na sequência dos trabalhos de Selye, não ignoram os papéis psicológicos ou sociais, mas centram-se nos processos ou nos mecanismos biológicos do indivíduo face ao *stress*. Da mesma forma, as teorias cognitivas do *stress* reconhecem a existência de fenómenos biológicos face ao *stress* mas centram-se essencialmente no papel dos pensamentos e das interpretações pessoais dos acontecimentos como principal determinante do seu carácter stressante (GRAZIANI, SWENDSEN, 2007)

Actualmente, a perspectiva mais aceite para a definição e estudo do *stress* refere-se àquele como um estado psicológico, “... *do qual é parte constituinte e reflecte um processo de interacção entre a pessoa e o seu ambiente, que também inclui o ambiente de trabalho*” (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000, p. 56).

No entanto, aquela interacção, que gera uma percepção mais ou menos stressante por parte do indivíduo, depende do sentimento de controlo ou de domínio das situações. Assim, as características da situação, as características pessoais e a avaliação cognitiva da transacção stressante influenciam o tipo de emoções e a activação dos eixos fisiológicos de resposta ao *stress*.



De acordo com os modelos transaccionais, o *stress* é um estado psicológico negativo envolvendo aspectos cognitivos implicados na avaliação e também aspectos emocionais, pelo que se verifica uma variabilidade na forma e na intensidade das reacções entre os indivíduos. Contudo, as diferenças individuais parecem ser mais pronunciadas na exposição aos pequenos acontecimentos do que na exposição a grandes acontecimentos (SERRA, 1999).

A avaliação é pois central nas teorias transaccionais. Essa avaliação consiste no processo que atribui significado às relações entre a pessoa e o ambiente, existindo um componente primário e um componente secundário (FOLKMAN, LAZARUS, 1986). A avaliação primária relaciona-se com a monitorização contínua da relação da pessoa com o seu ambiente (em termos de exigências, constrangimentos, capacidades, competências e suporte social), focando-se na existência de um problema, cujo reconhecimento é habitualmente acompanhado por emoções desagradáveis e desconforto generalizado. A avaliação secundária envolve uma análise mais detalhada e gera possíveis estratégias para lidar com o problema (processo de *coping*).

O *coping* corresponde aos recursos intra-pessoais ou extra-pessoais disponíveis por um indivíduo quando se encontra perante uma situação indutora de *stress*, os quais são habitualmente moderadores (e modeladores) do impacto do *stress* sobre a saúde-doença, uma vez que influenciam a percepção de *stress* e intervêm no próprio processo de *stress* (PINTO, 2000).

O *stress* é, portanto, um processo psico-fisiológico, frequentemente sentido como um estado emocional negativo, que resulta duma avaliação de determinados factores/condições psicológicas como ameaçadoras e também da percepção de



estratégias de *coping* insuficientes para lidar com as mesmas.

Os *stressores* (da linguagem anglo-saxónica), ou circunstâncias indutoras de *stress*, serão pois os acontecimentos/condições que geram ameaça, dano ou mudança e que, sendo avaliados pelo indivíduo de acordo com diversos factores contextuais, podem surgir como ameaçadores ou geradores de mudança induzindo, nessas circunstâncias, respostas fisio(pato)lógicas.



↓ 2.2. Alguns aspectos da fisiologia do *stress*

O cérebro dirige o sistema nervoso autónomo e o sistema endócrino na experiência de *stress* sendo, por outro lado, alvo da acção retrógrada de hormonas circulantes. Ele está directamente envolvido na resposta do organismo aos factores indutores de *stress*, uma vez que o medo e a ansiedade são acontecimentos neuronais.

Perante uma eventual situação indutora de *stress*, a informação sensorial dirige-se para o tálamo, que orienta os sinais para outras regiões do cérebro, nomeadamente para o córtex pré-frontal. O córtex pré-frontal desempenha importantes funções, entre as quais se destacam as seguintes: **(1)** integração da informação proveniente de outras regiões cerebrais e atribuição de significado à informação recebida, **(2)** planeamento e tomada de decisões e **(3)** produção de novos pensamentos. Tem ainda diversas funções executivas (SERRA, 2007).

As emoções experimentadas durante as avaliações (primária e secundária) dependem das conexões do córtex pré-frontal com outras estruturas especializadas para a formação de respostas emocionais, mais precisamente com o sistema



límbico. Este possui um papel importante na memória e inclui todo o circuito neuronal que controla o comportamento emocional e os impulsos motivacionais.

O sistema límbico, que engloba várias estruturas límbicas relacionadas com a natureza afectiva das sensações sensoriais, é constituído pela amígdala, o hipocampo, o hipotálamo, o septo, a área paraolfativa, o epitálamo, o núcleo anterior do tálamo e a parte dos gânglios da base (SERRA, 2007).

A amígdala recebe informação de natureza sensorial proveniente de diversas estruturas, de que são exemplos o neocórtex temporal, o tálamo e o bolbo olfactivo e projecta informação para várias regiões do sistema nervoso, tais como outras áreas do sistema límbico e também para o córtex cerebral.

A amígdala é, portanto, um ponto de ligação essencial entre as entradas sensoriais, as interpretações feitas pelo indivíduo e ainda as respostas vegetativas e endócrinas que lhe estão associadas (HERBERT, 1999). O complexo amigdalóide parece ter como função associar um estímulo sensorial com a resposta emocional subsequente, influenciando o modo como o cérebro de um indivíduo percebe e interpreta esse estímulo (HERBERT, 1999).

O hipocampo pertence ao sistema límbico e é muito importante relativamente à memória, em particular à memória de contexto, relacionada com o tempo e o lugar onde os acontecimentos ocorrem (GUYTON, 1993, citado por SERRA, 2007). Sendo o hipocampo particularmente sensível aos glicocorticóides, quando os seus níveis se encontram persistentemente aumentados (como ocorre nas situações de *stress* de longa duração), podem surgir alterações no circuito neuronal do hipocampo, reduzindo a eficácia do processo cognitivo e a capacidade de lidar



com situações ameaçadoras (HERBERT, 1999; McEWEN, 2003).

O hipotálamo possui vias de conexão com todos os níveis do sistema límbico e envia sinais eferentes até ao tronco cerebral, até às áreas superiores do diencéfalo e cérebro e até ao infundíbulo, para controlar a maioria das funções secretoras da adenohipófise (GUYTON, 1993, citado por SERRA, 2007). Actua como um centro de controlo para a regulação do ambiente interno, nomeadamente relacionado com: **(1)** a nutrição, metabolismo e fornecimento de energia; **(2)** o balanço de água e dos electrólitos; **(3)** a temperatura corporal e **(4)** o sistema reprodutor (BUTLER, 1993, citado por SERRA, 2007). Além do mais, o hipotálamo recebe várias conexões da amígdala que actuam de uma forma específica sobre o HACER (Hypothalamic Area Controlling Emotional Responses), cuja estimulação leva a alterações neuroendócrinas e vegetativas a partir do hipotálamo (SERRA, 2007).

O hipotálamo está, pois, implicado na organização coordenada da resposta de *stress*, uma vez que é ele que controla a maioria das funções neurovegetativas e endócrinas, sendo que a activação de determinada região hipotalâmica parece depender da natureza do factor indutor de *stress*.

O *stress* de natureza social, por exemplo, estimula o núcleo paraventricular (PVN – *Paraventricular nucleus*) a expressar um grande número de peptídeos, entre os quais o *Corticotrophin releasing factor* (CRF) e a Arginina-Vasopressina (AVP), os quais são dois neuropeptídeos que estimulam a produção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH – *Adrenocorticotrophic Hormone*) e que têm propriedades ansiogénicas, imunossupressoras e efeitos anoréticos. A ACTH também estimula a cápsula das suprarrenais a produzir cortisol (McEWEN, 2003).



Outro peptídeo que parece estar envolvido na resposta de *stress* é a pró-opiomelanocortina, podendo ser expressa pelo núcleo arqueado do hipotálamo sob acção do CRF (HERBERT, 1999).

A activação do PVN também modula a função vegetativa pelas fibras que vão até ao *Locus coeruleus*, modulando a magnitude do fluxo simpático para os tecidos periféricos.

Na verdade, a resposta fisiológica a factores indutores de *stress* parece activar diversos sistemas neuroquímicos que, por sua vez, originam diversas alterações nas funções cerebrais. Sem dúvida que, relativamente ao *stress*, existem dois eixos que estão claramente implicados (o eixo simpático-medular-suprarrenal e o eixo hipotálamo-hipófise-córtex suprarrenal), apesar de muitas outras substâncias poderem estarem envolvidas numa resposta psicológica e fisiológica complexa (PRUETT, 2003).

Os neurotransmissores implicados no processo de *stress* estão envolvidos na percepção, na resposta imediata e nas manifestações prolongadas de *stress* (SERRA, 2007). Os aminoácidos GABA – *Gama-Aminobutiric acid*, com uma acção inibitória, e o glutamato, com uma acção excitatória, exercem efeitos de curta duração, estando associados aos processos de percepção.

Por sua vez, os neurotransmissores como a noradrenalina, a dopamina, a serotonina, a acetilcolina e a histamina parecem modular as acções daqueles aminoácidos e estão envolvidos na resposta imediata. Respostas mais lentas são produzidas pelo CRF e pelos opióides endógenos (SERRA, 2007). O CRF origina comportamentos do tipo ansioso, estimula o sistema nervoso autónomo e também



as hormonas suprarrenais (HERBERT, 1999). Por sua vez, os opióides endógenos exercem a sua influência sobre o CRF, originando a inibição daqueles dois eixos (SERRA, 2007).

A resposta de *stress* resulta de uma ameaça percebida à homeostasia, causando alterações importantes na actividade autónoma e na secreção hormonal, nomeadamente de cortisol. Essa resposta visa conseguir a estabilidade através da mudança, ajudando a recuperar a homeostasia. Contudo, cada indivíduo pode reagir distintamente dependendo das suas características genéticas e das suas experiências prévias (McEWEN, 2003). Por outro lado, quando o *stress* é prolongado e intenso pode dar origem a respostas adaptativas que se tornam inadequadas ou excessivas, induzir um fracasso nos mecanismos de homeostase e propiciar o desenvolvimento de alterações físicas e psíquicas (VELLUCI, 1997, citado por SERRA, 2007).

O sistema nervoso autónomo (SNA) é activado essencialmente por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo. Algumas regiões do córtex cerebral, em especial o córtex límbico, podem influenciar o controlo vegetativo. O SNA também pode funcionar através de reflexos viscerais, sendo que os gânglios vegetativos recebem estímulos sensoriais provenientes das vísceras que, por sua vez, recebem respostas reflexas que controlam a actividade dessas mesmas vísceras (SERRA, 2007).

Aquele sistema é activado em poucos segundos após a exposição ao estímulo, mas a sua activação diminui progressivamente, cessando quinze a trinta minutos após o desaparecimento da situação que a originou.



O sistema nervoso autónomo (SNA) prepara o organismo para uma acção intensa e imediata, disponibilizando uma grande quantidade de energia e promovendo alterações fisiológicas como o aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória, da pressão arterial e da glicemia (MENDES, 2002). Na verdade, o SNA tem um papel muito importante na regulação das funções vitais, uma vez que enerva o coração e vasos sanguíneos, os órgãos viscerais, os músculos lisos, as glândulas exócrinas (e algumas endócrinas) se o tecido linfóide (SERRA, 2007).

O sistema nervoso autónomo engloba o sistema nervoso parassimpático e o sistema nervoso simpático. Ao contrário do sistema nervoso parassimpático, cujos gânglios se localizam próximo do órgão efector com poucas conexões entre si, o sistema nervoso simpático possui interligações complexas que, em situações de *stress*, lhe permite reagir como uma resposta conjunta (SERRA, 2007). Enquanto que os neurónios pré-ganglionares dos dois sistemas são colinérgicos, os neurónios pós ganglionares do simpático são predominantemente noradrenérgicos (o do parassimpático continua a ser colinérgico). Por sua vez, os órgãos efectores possuem diversos tipos de receptores altamente específicos para que aqueles transmissores se possam ligar.

Perante a activação do sistema nervoso simpático, a actividade do sistema nervoso parassimpático tem tendência a esbater-se (salvo excepções como no tracto gastro-intestinal inferior) observando-se, por exemplo, dilatação das pupilas, aumento da sudorese, piloerecção e tremor. Em situações de medo intenso pode surgir diarreia, incontinência urinária e desmaio por actividade parassimpática elevada (SERRA, 2007).

Simultaneamente, ocorre a activação do sistema nervoso periférico que, regulando



o nível de tensão dos músculos, os prepara para a acção (MENDES, 2002).

Quando o estímulo se mantém, o sistema nervoso autónomo activa a medula das glândulas suprarrenais que liberta catecolaminas (80% de adrenalina e 20% de noradrenalina), cujos efeitos são idênticos aos produzidos pela activação do sistema nervoso simpático, mas a resposta é mais prolongada. Se a situação indutora de stress persiste, é activado o eixo endócrino.

A activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, com a libertação de glicocorticóides pelo córtex da suprarrenal, tem sido sistematicamente associada ao *stress*, embora outros eixos endócrinos também sejam activados (MENDES, 2002). Também tem sido associado à síndrome metabólica (BJONTORP, ROSMOND, 2000). Directa ou indirectamente, por mecanismos ainda insuficientemente explicados, o *stress* pode associar-se portanto a um aumento do risco de doença coronária e outras doenças cardiovasculares (KIVIMAKI et al., 2003). São apontados como mediadores os efeitos indirectos dos comportamentos individuais e os efeitos directos das vias neuroendócrinas.

Lungberg e Hellstrom encontraram uma relação entre o número de horas semanais de trabalho e os níveis de cortisol salivar em mulheres, determinados num estudo transversal em quatro medições matinais de quinze em quinze minutos (LUNDBERG, HELLSTROM, 2002).

Os corticóides têm múltiplos efeitos no organismo, que poderão ser positivos ou negativos. Entre os efeitos positivos, os quais estão habitualmente associados a exposições agudas a níveis baixos ou intermédios estão, por exemplo, a acção nos processos de adaptação, que são vitais para a sobrevivência, reduzindo a



vulnerabilidade a doenças auto-imunes, à febre e às lesões por exposição aos metabolitos das catecolaminas e do álcool e ainda levando ao aumento de parâmetros imunitários por recrutamento para os locais onde são necessários. Por sua vez, os efeitos negativos englobam, nomeadamente, a resistência à insulina, a acumulação abdominal de gorduras, o aumento dos lípidos no soro, a supressão imunitária e a diminuição da memória, associadas à elevação significativa (e crónica) dos níveis de corticóides (LUNDBERG, HELLSTROM, 2002; McEWEN, 2003).

Os glicocorticóides têm ainda um papel fundamental na contra-regulação da própria resposta de *stress*, induzindo a redução do CRF e de vasopressina (e esses, por sua vez, irão reduzir a actividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal), além de reduzir a síntese (e a libertação) de noradrenalina. Este papel na auto-regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal parece ser fundamental para a adaptação de sucesso. As densidades relativas dos diferentes tipos de receptores adrenérgicos e serotoninérgicos cerebrais parecem poder influenciar uma boa ou má adaptação (McEWEN, 2003).

Classicamente, as respostas fisiológicas de *stress* têm sido principalmente caracterizadas pela activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que aumenta quer os níveis de glicocorticóides por estimulação do córtex suprarrenal, quer os níveis séricos de adrenalina e noradrenalina pela activação da medula suprarrenal.

O sistema nervoso autónomo, e em particular o sistema nervoso simpático, também é sistematicamente associado à libertação de noradrenalina nas terminações adrenérgicas pela activação do sistema nervoso simpático (WHITNALL, 1993) que também enerva a medula óssea, o baço, o timo e outros tecidos linfóides



(ADER, FELTEN, COHEN, 1990). Contudo, muitos outros mediadores parecem estar igualmente associados às respostas fisiológicas de *stress*, pelo que as concentrações de diversas hormonas como os opiáceos endógenos, a bombesina, a prolactina, a hormona de crescimento, a melatonina, a testosterona e as hormonas tiroideias podem estar aumentadas (ou diminuídas) e podem contrabalançar, pelo menos parcialmente, os efeitos dos corticóides (PRUETT, 2003).

Relativamente à hormona do crescimento, esta tende a aumentar em condições de *stress*, sobretudo na antecipação do acontecimento. No entanto, a sua libertação varia de indivíduo para indivíduo, parecendo que características da personalidade e nas estratégias de *coping* utilizadas possam interferir com a sua libertação (SERRA, 2007).

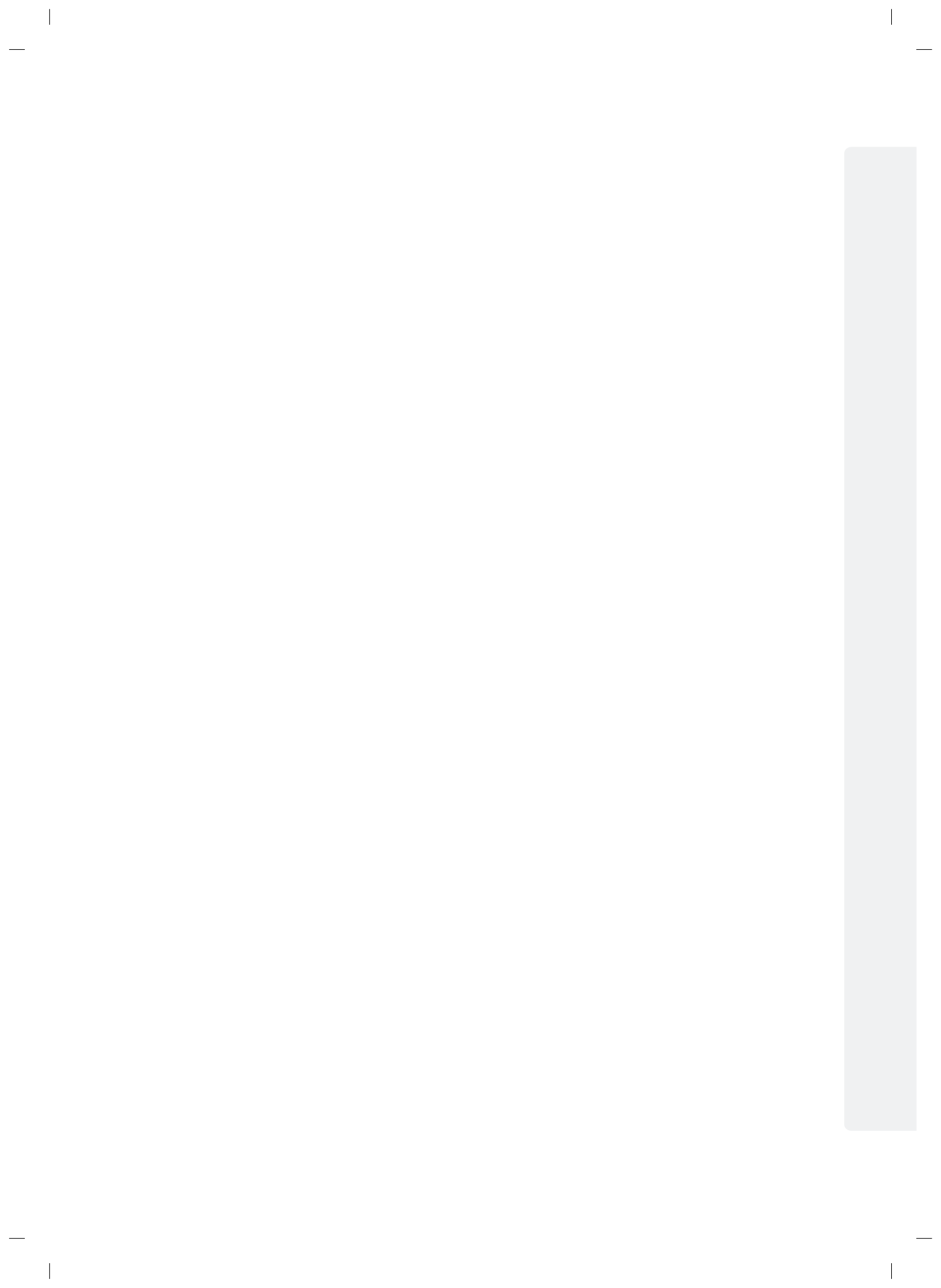
Sutherland e Cooper (SUTHERLAND, COOPER, 1990, citados por SERRA, 2007) sugerem que, no ser humano, parece haver uma resposta inespecífica somente quando o indivíduo está exposto a determinados agentes físicos como o frio ou o calor extremos, o mesmo não acontecendo com a exposição a factores indutores de *stress* de natureza psicológica, cuja resposta dependerá da avaliação efectuada pelo indivíduo. O cérebro não funciona de modo estereotipado, sendo antes uma rede complexa de sistemas de auto-regulação cujas respostas dependem da forma como este processa um determinado estímulo (URSIN, OLFF, 1993, citados por SERRA, 2007).

Perante a presença de determinados factores indutores de *stress*, múltiplas vias poderão ser activadas diferenciadamente (ou em simultâneo) pelo que o padrão neuroendócrino associado a cada situação indutora de *stress* (particularmente de *stress* psicológico) parece diferir significativamente de indivíduo para indivíduo e ainda no mesmo indivíduo em tempos diferentes (PRUETT, 2003).



03

Stress relacionado com o trabalho e *burnout*





O trabalho é considerado como um dos principais valores da sociedade. Ele exerce um papel fundamental na vida das pessoas e contribui, em muitos dos casos, para a saúde dos indivíduos (LEITE, 2009). De acordo com Serra, o trabalho influencia a auto-estima e a identidade do indivíduo. Constitui também uma fonte de rendimento fundamental, confere estatuto social e aumenta os contactos sociais. Pode ser ainda uma fonte de motivação, de realização pessoal e de crescimento psicológico (SERRA, 1999).

O desemprego está, muitas vezes, associado a *distress* e depressão. Claussen e colaboradores encontraram prevalências de depressão, de ansiedade e de patologia psicossomática quatro a dez vezes superiores em desempregados comparativamente a indivíduos com emprego (CLAUSSEN, BJORNDAL, HJORT, 1993). No entanto, o ambiente de trabalho e a actividade profissional também se associa, muitas das vezes, a experiências de *stress* de curta e de longa duração. Para Ross e Altmaier (ROSS, ALTMAIER, 1994, p.12) o *stress* no trabalho resulta “da interacção das condições de trabalho com as características do indivíduo, de tal modo que as exigências que lhe são criadas ultrapassam a sua capacidade de lidar com as mesmas”.

O NIOSH dos Estados Unidos da América (National Institute of Occupational Safety and Health) define *stress* relacionado com o trabalho como “...*harmful physical and emotional responses that occur when the requirements of the job do not match the capabilities, resources, or needs of the worker...*” (USA.NIOSH, 2006) ou seja, a resposta física e emocional que ocorre quando as exigências do trabalho excedem as capacidades, recursos ou necessidades do trabalhador. Por sua vez, o *Health and Safety Executive* (HSE), do Reino Unido, refere-se ao *stress* no trabalho como uma “... *adverse reaction people have to excessive pressure or other types*



of demand placed on them ... Pressure is part and parcel of all work and helps to keep us motivated. But excessive pressure can lead to stress, which undermines performance, is costly to employers and can make people ill..." (UK.HSE, 2006).

A Agência Europeia para a Segurança e Saúde do Trabalho (European Agency for Safety and Health at Work) refere-se ao *stress* relacionado com o trabalho como algo que surge quando “... *demands of the work environment exceed the workers' ability to cope with (or control) them ...*” (OSHA, 2000). Tratam-se de definições muito semelhantes que destacam as interações entre, por um lado, exigências do trabalho e, por outro, respostas individuais.

A experiência de *stress* no trabalho relaciona-se com a percepção por parte dos trabalhadores de que as exigências excedem os recursos (ou aptidões) do indivíduo, o que é manifestado pelo indivíduo a nível fisiológico, psicológico e social. De qualquer forma, o que é solicitado ao indivíduo, tem que ser por ele valorizado e considerado importante.

Perante determinadas exigências, o indivíduo efectua avaliações sucessivas, tanto da situação em si mesma como dos recursos que possui para lidar com a mesma (processo de *coping*). Assim sendo, o *stress* relacionado com o trabalho consiste num processo dinâmico e contínuo de interação do indivíduo com o seu meio laboral, em que são efectuadas, por parte do indivíduo, uma série de avaliações, além de tentativas de resolução da situação, algumas delas que poderão ter pouco sucesso. Isso gera, no indivíduo, alterações cognitivas, emocionais, comportamentais e da função fisiológica (SCHECK, KINICKI, DAVY, 1997). Essas alterações são muitas vezes adaptativas a curto prazo mas, a longo prazo, podem causar efeitos na saúde do trabalhador.



O *stress* relacionado com o trabalho é um problema de saúde muito valorizado pela população trabalhadora. Um inquérito efectuado em 1992 a trabalhadores da União Europeia revelou que, para quarenta e oito por cento dos inquiridos, a actividade profissional era identificada como relacionando-se com perturbações do estado de saúde, sendo o *stress* referido como a perturbação mais frequente (COOPER, LIUKKONEN, CARTWRIGHT, 1996). Num outro estudo realizado por Paoli, o qual incluiu 15.986 trabalhadores dos quinze países que então integravam a União Europeia, o *stress* constituiu um dos três problemas de saúde mais referidos pelos inquiridos (PAOLI, 1997).

Outro conceito ainda mais complexo que o *stress* relacionado com o trabalho, mas que se relaciona com este, é o conceito de *burnout*. Neste último, para além da componente individual, verificam-se comportamentos e atitudes negativas no trabalho, nomeadamente a despersonalização. A despersonalização é considerada uma dimensão típica da síndrome de *burnout* e um elemento que permite distingui-lo do *distress* (FRASQUILHO, 2005), tratando-se de uma dimensão interpessoal e não individual.

A despersonalização desenvolve-se em resposta à exaustão emocional continuada, no sentido da protecção do próprio, mas com uma percepção desumanizada e impessoal dos doentes (no caso dos profissionais de saúde). É, contudo, uma estratégia de *coping* disfuncional, pois contribui para o agravamento e para a cronicidade do *burnout* com disfunção crónica (MASLACH, LEITER, 2000).

De acordo com Schaufeli e Enzmann (SCHAUFELI, ENZMANN, 1998, p. 36, citado por SCHAUFELI, 1999), o *burnout* é “ ... um estado mental negativo, persistente, que ocorre em indivíduos sem patologia psiquiátrica, primariamente caracterizado



por exaustão e acompanhado por distress (a nível afectivo, cognitivo, físico e comportamental), sensação de eficácia reduzida, diminuição da motivação e desenvolvimento de atitudes e comportamentos disfuncionais no trabalho ...” (tradução dos autores).

O *burnout* é, desse modo, uma experiência individual de *stress* englobado num contexto de relações sociais complexas (despersonalização e falta de realização pessoal) que ocorre predominantemente em indivíduos que trabalham com pessoas, como são os exemplos paradigmáticos de trabalhadores de serviços, por exemplo nos sectores da educação e da saúde. Pode então surgir em presença da exposição prolongada a circunstâncias indutoras de *stress* de natureza profissional (elevadas exigências) e parece ter origem na presença de esforços muito elevados e desproporcionados (de tempo, de envolvimento emocional, de empatia) e na insatisfação (*outcome* negativo).

O que parece fazer efectivamente a distinção entre *stress* e *burnout* é a estrutura interpessoal deste último fenómeno que, para além do desgaste de energia, apresenta comportamentos e atitudes negativas no trabalho. Enquanto que a exaustão emocional se assemelha ao *stress* relacionado com o trabalho, correspondendo a uma experiência subjectiva de *distress* crónico de origem profissional, o *burnout* inclui ainda duas outras dimensões, relacionadas com as concepções e atitudes da pessoa relativamente aos outros (doentes, colegas, superiores hierárquicos) e a si próprio (perda de realização pessoal).



↓ 3.1. Algumas consequências do *stress* relacionado com trabalho e *burnout*

O *stress* relacionado com o trabalho, e também o *burnout*, podem estar associados a consequências diversas para o indivíduo e também para a organização na qual este realiza a sua actividade profissional, podendo influenciar o modo como um indivíduo se sente, pensa e comporta e induzir alterações na sua função fisiológica (STANSFELD et al., 1999).

Os efeitos psicológicos do *stress* incluem alterações na função perceptivo-cognitiva, emocional e comportamental, que poderão surgir de forma a tentar lidar com a situação percebida como ameaça (LEITE, UVA, 2007).

As emoções constituem um importante indicador da presença de *stress* e relacionam-se com a avaliação cognitiva da situação. Durante o processo de *stress*, aquelas emoções podem manifestar-se como quadros de ansiedade e depressão, tornando-se estados de humor relativamente permanentes (PAYNE, 1999).

Em relação ao pensamento, pode tornar-se confuso, ilógico, lento, podendo surgir pensamentos de inutilidade sobre si próprio, resultando em desespero ou em desânimo (PAYNE, 1999).

As alterações a nível comportamental funcionam como métodos de *coping* adoptadas pelo indivíduo (alguns deles pouco eficazes e até com repercussões sobre a saúde), pelo que poderão indiciar a presença de *stress*. São disso exemplos as modificações do consumo de álcool, de tabaco, de tranquilizantes ou de estimulantes e a redução da prática desportiva (LUNDBERG, 2000). Por sua vez, os efeitos a nível social relacionam-se com a deterioração das relações interpessoais, que se pode repercutir na disponibilidade de suporte social. No local de trabalho,



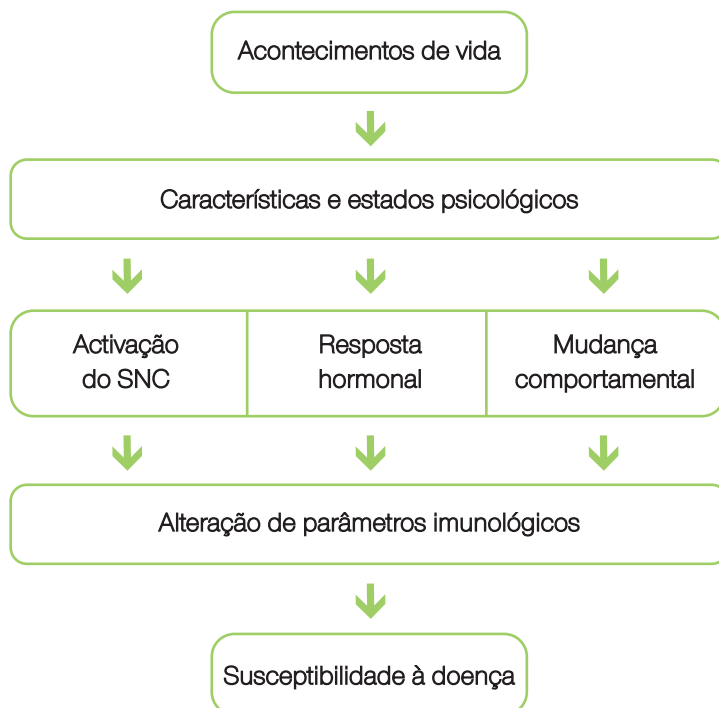
podem verificar-se comportamentos agressivos ou, em alternativa, afastamento por ausência ou desinteresse (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

A nível fisiopatológico, são descritas, com muita frequência, queixas como cefaleias, cervicolumbalgias, suores, náuseas, epigastralgias, alterações do trânsito intestinal, perda de controlo dos esfíncteres, dispneia, palpitações, insónia e fadiga (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; FRANCE.INRS, 2005; PAYNE, 1999). Diversos sistemas do organismo parecem poder sofrer alterações da sua função, particularmente associadas a disfunções do sistema neuroendócrino (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; McEWEN, 2003) verificadas durante o processo de *stress*.

Por exemplo, Kivimaki e colaboradores (2003) estudaram, numa empresa metalúrgica entre 1973 e 2001, a associação entre mortalidade cardiovascular e stressores profissionais, designadamente as exigências do trabalho e o baixo controlo sobre o trabalho. Constataram um risco 2,2 vezes superior de mortalidade cardiovascular em trabalhadores sujeitos a condições de trabalho com maior tensão. Estão insuficientemente esclarecidos os mecanismos exactos responsáveis por tais consequências.

Relativamente aos efeitos a nível imunitário da experiência de *stress*, as alterações, mais ou menos transitórias de alguns parâmetros imunológicos, parecem ser mediadas pela activação do sistema nervoso, pela resposta hormonal e ainda por mudanças comportamentais (COHEN, HERBERT, 1996) **(Figura 1)**.

Figura nº 1 - Relação entre acontecimentos de vida, características e estados psicológicos e alterações imunológicas



* Adaptado de COHEN, HERBERT (1996)

De facto, as experiências de *stress*, e nomeadamente as experiências de *stress* relacionado com o trabalho, podem estar associadas a diversas alterações de parâmetros imunitários, apesar das repercussões clínicas e da susceptibilidade à doença relacionadas com essas modificações serem mais dificilmente demonstráveis. Mesmo assim, alguns estudos sugerem uma associação entre o *stress* e a reactivação de vírus latentes (COHEN et al., 1999; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005), a dificuldade na cicatrização de feridas (PADGETT, MARUCHA,



SHERIDAN, 1998) e o aumento da susceptibilidade a infecções respiratórias víricas inespecíficas (COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991).

O estudo prospectivo de Schulz e Beach, após controlo de variáveis demográficas, de prevalência de doença cardiovascular, encontrou um risco de morte sessenta e três por cento superior em idosos, com *stress* elevado, que prestavam cuidados a familiares doentes, comparativamente ao grupo de idosos que não os prestavam (SCHULZ, BEACH, 1999).

O *stress* relacionado com o trabalho e o *burnout* relacionam-se, ainda, com repercussões diversas a nível das organizações. Por exemplo, directa ou indirectamente, poderão relacionar-se com a redução da produtividade e com diminuição do desempenho profissional (BURKE, 2001; CALHOUN, 1980). Parece também haver relação com o aumento do absentismo (CALHOUN, 1980; SCHAUFELI, 1999), aumento do *turnover* (SCHAUFELI, 1999), aumento da incidência de acidentes de trabalho (CALHOUN, 1980) e aumento dos erros de desempenho (CALHOUN, 1980). De acordo com Tarnow-Mordi e colaboradores, a taxa de letalidade em doentes internados aumenta quando os profissionais de saúde estão sujeitos a sobrecarga de trabalho (TARNOW-MORDI et al., 2000).

O absentismo parece relacionar-se particularmente com a exaustão emocional (SCHAUFELI, 1999) que basicamente constitui a componente individual do *burnout*, correspondendo ao *stress* crónico relacionado com o trabalho. Segundo alguns autores, no Serviço Nacional de Saúde Britânico, o *distress* poderá mesmo ser responsável por trinta a quarenta por cento do absentismo (REES, COOPER, 1990, citados por COSTANTINI et al., 1997).



O *burnout* relaciona-se com o *turnover* e, especialmente, com a intenção de abandonar a profissão ou de mudar de organização (SCHAUFELI, 1999). Firth e Britton encontraram, em enfermeiros, níveis de despersonalização que prediziam o turnover desses mesmos enfermeiros (FIRTH, BRITTON, 1989) e Gray-Toft e Anderson detectaram taxas mais elevadas de *turnover* em enfermeiros com níveis de *distress* elevados (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981). De acordo com Schaufeli, o *turnover* em clínicos gerais estava associado à exaustão emocional (SCHAUFELI, 1999).

A satisfação profissional está negativamente correlacionada com o *stress* relacionado com o trabalho (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000). Por sua vez, os factores preditivos mais importantes para a satisfação profissional parecem consistir na percepção de elevada eficiência no trabalho, nas oportunidades de desenvolvimento profissional, na baixa exaustão emocional, na presença de objectivos de qualidade, num bom ambiente de trabalho e numa elevada autonomia (THOMSEN et al., 1999).



↓ 3.2. Principais stressores de natureza profissional

Apesar de o *stress* relacionado com o trabalho (e também o *burnout*) poderem ser influenciados pela personalidade do indivíduo e também por outros factores condicionantes que influenciam a avaliação das situações indutoras do processo de *stress* (SPECTOR, 1999), existem determinadas condições de trabalho em que se desenvolve a actividade profissional que constituem circunstâncias indutoras de *stress* para a maioria dos indivíduos (USA.NIOSH, 1999).



Deste modo, os factores indutores de reacções de *stress* de natureza profissional interagem com factores individuais e também com factores circunstanciais de natureza diversa, interferindo no processo de *stress*.

Para Serra (SERRA, 1999), o *stress* no trabalho resulta da interacção do indivíduo com a tarefa e com a empresa. Aquele autor identifica a sobrecarga (ou a subcarga), a fraca autonomia de decisão, a existência de conflitos, a ambiguidade de papéis, a má comunicação na empresa, as deficientes condições físicas de trabalho e alguns aspectos relacionados com a carreira profissional, como algumas das características do trabalho que podem ter repercussões negativas sobre o indivíduo.

Curiosamente, os agentes ou circunstâncias indutoras de reacções de *stress* são de natureza psicossocial/organizacional mas também poderão ser de outras naturezas, nomeadamente física, química e biológica, que geram medo e ansiedade nos profissionais expostos e podem estar na base de processos de *stress*. Os agentes não psicossociais podem interagir entre si e influenciar a ocorrência de efeitos adversos para a saúde dos trabalhadores, mas também podem interagir com factores psicossociais numa relação entre factores de risco, *stress* e efeitos para a saúde extremamente complexa.

Um exemplo daquela interacção poderá ser a ansiedade associada à ameaça de contágio sentida por profissionais de saúde na prestação de cuidados a doentes infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (KLIMES, 1991; SLONE, STEPHANY, 1995).

Por sua vez, fazem parte dos factores de risco de natureza psicossocial as circunstâncias relacionadas com a organização, com a gestão, com o contexto



social, com o ambiente de trabalho ou com a própria actividade, que têm potencial para causar efeitos adversos na saúde dos trabalhadores através da experiência de *stress* (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

As situações de trabalho são sentidas como indutoras de *stress* quando são percebidas como envolvendo exigências que não condizem com os conhecimentos do trabalhador ou com as suas necessidades, especialmente quando estes têm a percepção de suporte social ou de controlo insuficientes (LEITE, UVA, 2007).

No centro do processo de *stress*, e particularmente do *stress* relacionado com o trabalho, está o indivíduo, com a sua capacidade de adaptação, influenciada por diversas características pessoais como a própria personalidade, capacidade de motivação e os conhecimentos que possui (SERRA, 2007). Hackman e Oldman (1980), citados por Serra (SERRA, 2007), consideram que existem três estados psicológicos que são basilares para que um indivíduo se sinta motivado e satisfeito no trabalho:

- sentir a responsabilidade perante o trabalho que efectua, que se relaciona com o grau de autonomia que adquire;
- sentir o seu trabalho como significativo, identificando-se com as tarefas que realiza e acreditando que o seu trabalho afecta positivamente as outras pessoas;
- ter a percepção de *feedback* do seu desempenho, por parte de superiores hierárquicos e também de colegas.

As características do trabalho com potencial para originar reacções de *stress* poderão estar relacionadas com o contexto de trabalho ou com o seu conteúdo (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000). Várias circunstâncias parecem ter



potencial para originar *stress* relacionado com o trabalho, de que iremos dar alguns exemplos.

A sobrecarga de trabalho, em que as tarefas a efectuar pelo indivíduo ultrapassam claramente a capacidade percebida pelo mesmo para as realizar, é uma característica do trabalho frequentemente associada a *stress* relacionado com o trabalho. Alguns sinais dessa mesma sobrecarga poderão ser o prolongamento das horas de trabalho para finalizar as suas tarefas, não fazer algumas refeições ou fazê-las de um modo apressado e irregular e ainda o levar trabalho para casa (SERRA, 2007). A sobrecarga quantitativa poderá ou não associar-se a sobrecarga qualitativa, que surge quando o trabalho que o indivíduo tem de realizar excede a sua competência técnica ou intelectual.

De certa forma, a responsabilidade por pessoas poder-se-á associar aqueles dois tipos de sobrecarga e ser responsável por exaustão emocional, despersonalização e falta de realização pessoal. Outros profissionais sem contacto directo com pessoas, mas com elevados níveis de responsabilidade também poderão sofrer destes dois tipos de sobrecarga, como poderá ser o exemplo paradigmático dos controladores de tráfego aéreo (SERRA, 2007).

A sobrecarga poderá também interferir com a vida familiar, podendo relacionar-se com dificuldades em conciliar os papéis profissional e familiar e ainda com uma disponibilidade limitada a nível de horas de lazer para o próprio.

Por sua vez, também a subcarga de trabalho, em que o trabalhador tem funções atribuídas insuficientes, e em que a organização não utiliza por completo as suas capacidades e competências, pode ser uma característica do trabalho com efeitos



nefastos sobre o indivíduo (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; SERRA, 2007).

A falta de autonomia, ou seja, a falta de participação na tomada de decisão relativamente ao trabalho do próprio, no que respeita ao planeamento do seu trabalho, ao controlo da sua carga de trabalho e às decisões relativamente aos problemas considerados prioritários, também poderá ser uma característica do trabalho associado ao processo de *stress*. Existem muitas outras características do trabalho que poderemos citar, de que são exemplos o trabalho por turnos e o trabalho nocturno e as condições físicas do local do trabalho. Essas condições englobam aspectos como o ruído, a temperatura e a intensidade de iluminação. Apesar de serem condições de natureza física, podem contribuir para ocasionar alterações psicológicas no indivíduo (SERRA, 2007).

A ambiguidade de papéis, que está muito relacionada com a informação inadequada sobre uma função pode levar, nomeadamente, à sobreposição de competências com outros trabalhadores da empresa, ou à ocorrência de discrepâncias de opinião com superiores hierárquicos em relação às suas actividades.

Por sua vez, o conflito de papéis ocorre quando um trabalhador tem que efectuar tarefas que entram em conflito com os seus valores ou quando tem que exercer várias tarefas incompatíveis entre si.

Alguns aspectos relacionados com a cultura da organização, como sejam uma comunicação deficiente ou uma má comunicação, um baixo nível de entreajuda para a resolução de problemas e para o desenvolvimento pessoal e a falta de definição de objectivos são também aspectos que podem contribuir para o aparecimento de processos de *stress* entre os trabalhadores.



As más relações interpessoais com os superiores, com os subordinados ou com os colegas, podem ser determinantes. Uma má relação interpessoal surge da falta de confiança que um indivíduo tem relativamente a outro, da falta de apoio percebida, da falta de reconhecimento ou então da hostilidade que sente (SERRA, 2007).

De alguma forma relacionada com as relações interpessoais entre o trabalhador e a chefia, está o estilo de liderança de gestores e de supervisores, que também parece ter impacto significativo no bem-estar emocional dos trabalhadores (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

A insegurança no trabalho, os aspectos relacionados com a evolução na carreira, o sentido de injustiça em relação ao próprio salário e o atraso da promoção profissional, assim como a mudança profissional condicionando uma necessidade de adaptação, podem interferir com a satisfação no trabalho e estar na génese de experiências de *stress* (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

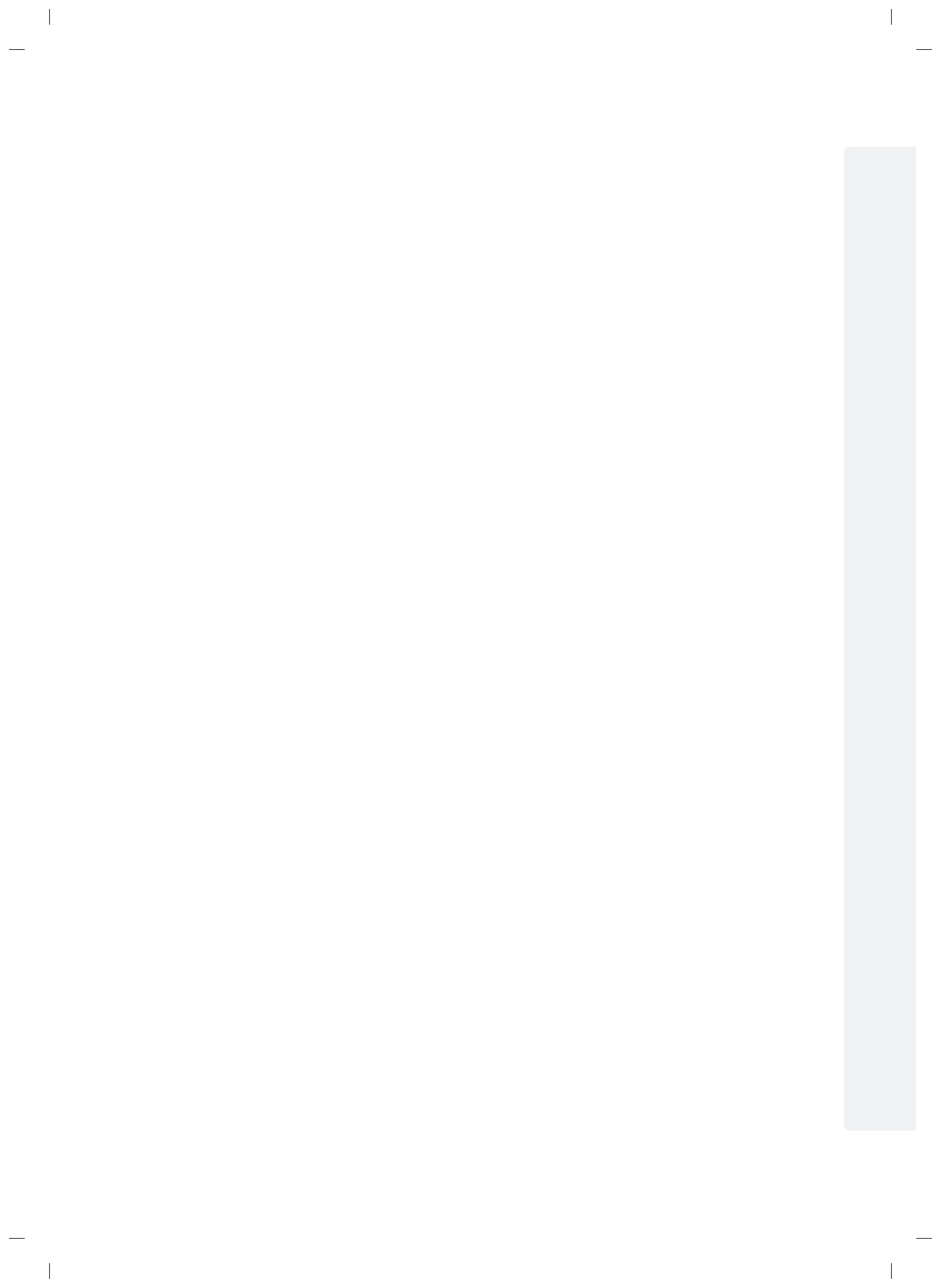
Outras circunstâncias, não menos importantes e que poderão influenciar negativamente o bem-estar no trabalho, são a exposição à violência no trabalho e o assédio moral.

Para além do contexto de trabalho, o próprio conteúdo do trabalho pode estar associado a diversos factores de risco de natureza psicossocial ligados à actividade, de que são exemplos a execução de tarefas repetitivas ou monótonas, a falta de oportunidade para aprender e as elevadas exigências quantitativas ou qualitativas, estas últimas inerentes às dificuldades das próprias tarefas (FRANCE. INRS, 2005).



04

Sistema imunitário e resposta imunitária





O sistema imunitário é um sistema dinâmico e a sua população celular é cuidadosamente regulada. A duração de vida das células que o integram é relativamente breve, pelo que as mesmas têm que ser constantemente substituídas de um modo controlado (PRUETT, 2003). Esta “flexibilidade” do sistema imunitário, dentro de limites necessariamente regulados, pode dificultar muito a interpretação de ténues e pouco amplas variações de alguns parâmetros imunitários eventualmente associadas ao *stress*.

Os elementos celulares do sistema imunitário incluem os linfócitos, os macrófagos, os monócitos, os eosinófilos, os neutrófilos, os basófilos, os mastócitos e as células dendríticas. A maioria destas células não reside permanentemente numa determinada localização anatómica, mas antes circula no sistema sanguíneo ou linfático. Mesmo as células mais sedentárias, como os macrófagos e as células dendríticas, podem ser induzidas a migrar para os locais de inflamação ou para os nódulos linfáticos regionais e funcionarem como células apresentadoras de antigénios (PRUETT, 2003).

A comunicação entre as várias células do sistema imunitário faz-se essencialmente através das citocinas, também denominadas citoquinas, que são mediadores proteicos solúveis, produzidos por diversas células activadas. As citocinas influenciam a actividade de outros tipos de células que possuem receptores específicos aos quais se ligam (CALDER, 1997).

Com o propósito de entender a relação entre o *stress* psicológico e o sistema imunitário é útil distinguir entre imunidade natural e imunidade específica, adquirida ou adaptativa, apesar desta separação ser, no essencial, de natureza teórica.



↓ 4.1. Imunidade natural

A imunidade natural é a mais antiga linha de defesa e consiste em todas as defesas do organismo que estão codificadas pelos genes do hospedeiro (SCHONEVELD, CIDLOWSKI, 2007). Aquelas linhas de defesa incluem:

- (1)** Barreiras físicas do corpo, como a pele e o sistema gastro-intestinal;
- (2)** Moléculas que reconhecem antígenos estranhos como proteínas do sangue do sistema complemento e receptores de superfície das células que reconhecem padrões moleculares;
- (3)** Moléculas e células que direccionam células efectoras ao local da inflamação como células endoteliais vasculares e citocinas;
- (4)** Células efectoras (fagócitos), que eliminam patógenos estranhos.

A imunidade natural engloba, portanto, factores celulares implicados na reacção inflamatória e também outros meios de defesa, tais como factores tecidulares, constitucionais e humorais (LETONTURIER, 2004).

As células que constituem a imunidade natural são, basicamente, os granulócitos que incluem, entre outras células, os neutrófilos e os macrófagos. Essas células são células fagocíticas, envolvidas essencialmente na resposta inflamatória. Não conferem protecção relativamente a um agente patogénico específico nem incluem uma resposta memória, mas protegem o indivíduo contra uma grande variedade de agentes patogénicos, fazendo-o num curto espaço de tempo, ou seja, em minutos a horas (PRUETT, 2003), constituindo dessa forma a primeira linha de defesa.

Na resposta inflamatória, ocorre dilatação dos capilares e arteríolas facilitando a diapedese dos neutrófilos. Os neutrófilos, e posteriormente os macrófagos,



concentram-se no local da lesão, libertam substâncias como radicais de oxigénio que lesam os agentes invasores ligados a componentes sanguíneos como o complemento e fagocitam-nos juntamente com os tecidos lesados (PRUETT, 2003; LETONTURIER, 2004).

Os macrófagos também libertam moléculas de comunicação ou citocinas que, como já foi referido, são mediadores que permitem a certas células comunicarem entre si. Estas citocinas pró-inflamatórias, incluem o Factor de Necrose Tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor α* -TNF α), a interleucina 1 (IL $_1$) e a interleucina 6 (IL $_6$), as quais exercem diversos efeitos no organismo, tais como a pirexia e a inflamação, e promovem ainda a cicatrização de feridas.

Outros granulócitos incluem os mastócitos e os eosinófilos que estão envolvidos, essencialmente, na defesa contra parasitas e em mecanismos de hipersensibilidade ou de alergia (LETONTURIER, 2004; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

As células implicadas na imunidade natural incluem ainda a célula *Natural Killer*, que é um linfócito não T e não B de função citotóxica, não restringida pelo complexo major de histocompatibilidade. Este tipo celular reconhece a falta de moléculas identificadoras do próprio, tal como acontece em muitas células neoplásicas e em células infectadas por vírus. A célula *Natural Killer* liberta substâncias tóxicas e provoca a lise daquelas células, pelo que constitui um mecanismo de defesa muito importante para a limitação das fases precoces das infecções virais, antes da imunidade específica se tornar efectiva, e no combate a células que se tornaram neoplásicas (BURMESTER, PEZZUTTO, 2003).



Os componentes da imunidade natural e adquirida interagem entre si a diversos níveis. Constitui exemplo dessas interações a activação das células dendríticas, apresentadoras de antígenos, através de citocinas produzidas por células que participam na resposta imunitária natural, quando em contacto com agentes microbianos ou seus componentes (KADOWAKI et al., 2001). Algumas dessas citocinas também parecem poder influenciar a predominância de linfócitos *Helper* de tipo 1 ou de tipo 2 determinando, assim, se a resposta imunitária específica é primariamente mediada por células ou por anticorpos (MOSMANN, SAD, 1996).



↓ 4.2. Imunidade específica

A imunidade específica, adquirida ou adaptativa, é mais tardia do que a imunidade natural, sendo caracterizada por três características fundamentais: **(1)** reconhecimento do “não próprio” (*non-self*); **(2)** memória e **(3)** especificidade. Pelo reconhecimento do “não próprio”, o indivíduo cria imunidade relativamente aos constituintes estranhos e é tolerante em relação aos seus próprios constituintes.

A memória imunológica permite que um indivíduo imunizado contra um antígeno seja capaz, num contacto posterior com esse antígeno, de o eliminar muito mais rapidamente. Devido à especificidade da resposta imunitária adquirida, a imunidade estabelecida contra um agente estranho só se exerce contra esse agente (PARHAM, 2001) e está relacionada com a configuração dos seus determinantes antigénicos. No entanto, esta especificidade não é absoluta, existindo a possibilidade de existirem reacções cruzadas no caso de determinantes antigénicos com estrutura muito semelhante (LETONTURIER, 2004).



Após um agente estranho ultrapassar a barreira mucocutânea, o organismo vai desencadear reacções imunitárias eventualmente necessárias para aquela agressão, mas sobretudo essenciais para agressões idênticas posteriores. Embora a maioria das células que participa na captação das substâncias estranhas fagocite e destrua aquelas substâncias sem respeitar os determinantes antigénicos (estruturas das substâncias necessárias à indução da resposta imunitária), determinadas células, como os macrófagos, são capazes de os conservar (ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996; LETONTURIER, 2004).

O reconhecimento dos antígenos do próprio (e dos antígenos estranhos) é assegurado pelo Complexo *Major* de Histocompatibilidade (MHC – *Major Histocompatibility Complex*), que é um sistema genético situado no cromossoma 6. Nos seres humanos, essas moléculas são denominadas antígenos leucocitários humanos ou sistema HLA (*Human Leucocyte Antigen*) e compreendem três classes principais de genes (I, II, III). Este sistema genético codifica esquematicamente duas classes de glicoproteínas: as de classe I, que são expressas de modo generalizado em todas as células mononucleadas, e as de classe II, que ocorrem apenas em certas células, particularmente nos macrófagos (ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996; PARHAM, 2001).

A imunidade adquirida e específica requer a intervenção dos sistemas fagocitário mononucleado e linfoplasmocitário. Para que ocorra uma reacção imunitária é necessário que haja reconhecimento do antígeno pelos linfócitos. Devido ao grande número de antígenos potenciais, o sistema imunitário adaptativo gera poucas células com especificidade para cada antígeno. Contudo, o rearranjo génico somático e a mutação genética somática nos genes para os receptores de antígenos proporcionam um conjunto de receptores de antígenos muito



diversificado para a população de linfócitos, nomeadamente para os receptores de células T nos linfócitos T e das imunoglobulinas (Ig) de superfície nos linfócitos B (PARHAM, 2001).

Os linfócitos T e B pertencem a duas grandes famílias, sendo que a primeira é constituída por linfócitos que se tornaram imunologicamente competentes sob influência do timo (timo-dependentes) e a segunda por linfócitos que se tornaram imunologicamente competentes sob influência da medula óssea (ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996; LETONTURIER, 2004).

O contacto entre antígenos e células imunocompetentes ocorre nos órgãos linfóides secundários, nomeadamente nos gânglios linfáticos, baço e formações linfóides das mucosas, digestiva e respiratória, onde os antígenos estão concentrados (LETONTURIER, 2004). Quando activados, os linfócitos dividem-se, criando uma população de células com a mesma especificidade antigénica, num processo denominado proliferação clonal ou resposta proliferativa. (BURMESTER, PEZZUTTO, 2003).

Esta resposta específica inicia-se com a apresentação antigénica à superfície das células denominadas células apresentadoras de antígeno, que incluem monocitos, macrófagos, células B e, principalmente, as células dendríticas (SCHONEVELD, CIDLOWSKI, 2007).

As duas grandes famílias de linfócitos, linfócitos T e linfócitos B, reconhecem diferentes tipos de antígenos. Assim, os linfócitos B reconhecem os agentes patogénicos intactos, enquanto as células T reconhecem os peptídeos curtos derivados dos agentes patogénicos e ligados a proteínas do MHC.



Além do receptor antígeno-específico das células T, estes linfócitos expressam um domínio complementar (CD - *Cluster of Differentiation*) na sua superfície, que interage com subunidades do MHC.

Assim, as moléculas MHC de classe I que, como referido, estão presentes em muitos tipos de células apresentam antígenos peptídicos, provenientes de agentes que se replicam no meio intracelular e cujas proteínas se encontram no citoplasma das células infectadas, aos linfócitos citotóxicos (linfócitos T CD₈).

Por sua vez, as moléculas MHC de classe II, apenas presentes em alguns tipos celulares tais como os macrófagos, as células dendríticas e as células B, apresentam peptídeos de agentes patogénicos e de proteínas que se encontram no meio extracelular, e que foram captadas pelas vesículas endocíticas das células fagocíticas, aos linfócitos T *Helper* (linfócitos T CD₄) (PARHAM, 2001).

Na verdade, a resposta imunitária adquirida inclui a resposta mediada por células e a resposta humoral e nelas intervém uma enorme variedade de células que são, em muitos casos, também influenciadas por outras células que modulam a sua acção ou as transformam (ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996). Contudo, podem-se identificar as principais células efectoras nestes dois tipos de respostas.

Os linfócitos T constituem uma família muito heterogénea. Tal como já foi referido, os anticorpos monoclonais (CD - *Cluster of Differentiation*) permitiram diferenciar os linfócitos T em linfócitos CD₄, auxiliares ou *Helper*, que possuem locais de ligação com as moléculas da classe II do MHC, e em linfócitos CD₈ ou citotóxicos, que destroem as células infectadas contendo agentes intracelulares, através do reconhecimento dos antígenos peptídicos apresentados pelas moléculas MHC



de classe I (BURMESTER, PEZZUTO, 2003).

A principal função dos linfócitos T *Helper* é produzir citocinas que desencadeiam (e ampliam) a restante resposta imunológica. Os linfócitos T *Helper*, de acordo com o seu perfil de secreção de citocinas, dividem-se, por sua vez, em linfócitos T *Helper* de tipo 1 (TH₁), principalmente implicados na activação de macrófagos e na hipersensibilidade retardada e em linfócitos T *Helper* de tipo 2 (TH₂) que actuam sobre a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B (LETONTURIER, 2004).

Os linfócitos T podem ainda exercer um papel supressor, paralelamente a outras funções. As células T supressoras parecem englobar subpopulações de linfócitos CD₈ e também de linfócitos CD₄, dos tipos TH₁ ou TH₂. (LETONTURIER, 2004).

As células CD₈ produzem citocinas e reconhecem antigénios presentes em células infectadas por vírus ou comprometidas de outro modo (por exemplo células neoplásicas) e destroem essas células. Por sua vez, as células TH₁ sintetizam citocinas como a interleucina 2 (IL₂), o factor de necrose tumoral beta (*Tumor Necrosis Factor* B -TNF_B) e o IFN que aumentam a actividade macrofágica (PRUET, 2003). É de notar que os precursores dos linfócitos T citotóxicos, que reconhecem o antigénio, sob a forma de peptídeo expresso com as moléculas do MHC de classe I, são sensíveis à acção das citocinas secretadas pelos linfócitos TH₁, nomeadamente de IL₂, tornando-se activos (LETONTURIER, 2004).

Desse modo, na resposta mediada por células, as principais células efectoras são os linfócitos TH₁ e os linfócitos CD₈ ou citotóxicos, que se deslocam para o local com infecção para exercerem as suas funções (LETONTURIER, 2004).



Por sua vez, as células efectoras da resposta humoral são maioritariamente os linfócitos B, que se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos, os quais consistem em imunoglobulinas segregadas (PRUET, 2003). Quando em presença dos antígenos que lhes deram origem, os anticorpos têm, como propriedade essencial, reagir àqueles, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os anticorpos, entre outras funções, neutralizam toxinas bacterianas, ligam-se a vírus livres prevenindo a sua entrada nas células e procedem à opsonização que, através da ligação dos anticorpos a agentes microbianos, facilitam a actuação da imunidade natural (PARHAM, 2001; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Aqueles anticorpos agrupam-se em cinco classes, entre as quais a classe IgG (que engloba quatro sub-classes) é a mais abundante, constituindo aproximadamente setenta e cinco por cento do conjunto de imunoglobulinas do soro humano. Entre as outras classes de Ig encontram-se as IgA, a IgM, a IgD e a IgE (PARHAM, 2001; LETONTURIER, 2004).

Os anticorpos IgM constituem a primeira classe de anticorpos a ser produzida e podem ser detectados em poucas semanas até vários meses após a estimulação antigénica. Os anticorpos IgG aparecem alguns dias após os anticorpos IgM mas persistem durante anos. Os anticorpos IgA na saliva são produzidos algumas semanas depois da exposição antigénica e, em algumas situações como no caso de antígenos vivos, podem ser continuamente produzidos anos após imunização. As classes de IgA e de IgG fornecem a protecção mais duradoura e constituem, no essencial, o objectivo da imunização contra agentes infecciosos (COHEN, MILLER, RABIN, 2001).

Cada tipo de linfócito B tem a capacidade de produzir anticorpos que, de um modo geral, apenas se ligam a um antígeno específico através de receptores da superfície



celular (imunoglobulinas de superfície), habitualmente dependendo da assistência de linfócitos T *Helper* (antígenos timo-dependentes). No entanto, alguns antígenos podem estimular os linfócitos B a produzir anticorpos sem o auxílio dos linfócitos T, sendo chamados antígenos timo-independentes (BOOTH, 2000).

No caso dos antígenos timo-independentes, que são antígenos muito polimerizados como certos polipeptídeos de síntese ou polissacáridos, ocorre a produção directa de IgM a qual não é seguida de comutação isotípica (passagem de uma produção inicial de IgM a uma produção de outros isotipos, por exemplo, IgG) (LETONTURIER, 2004).

Relativamente à resposta de anticorpos aos antígenos timo-dependentes, esta só ocorre após intervenção dos linfócitos T *Helper*. Depois de serem apresentados ao sistema imunitário pelas células apresentadoras de antígenos, aqueles antígenos são captados pelas imunoglobulinas de membrana do linfócito B (receptores das células B). No entanto, o linfócito B não é directamente activado, sendo necessário um segundo sinal emitido pelo linfócito T. Assim, o linfócito B apresenta o antígeno ao linfócito T sob a forma peptídica e associado às moléculas do MHC, activando-o. O linfócito T activado vai então exprimir um ligando de superfície (CD_{40L}) que se liga a um receptor CD₄₀ presente no linfócito B e secretar citocinas (LETONTURIER, 2004), as quais estimulam o linfócito B a proliferar e a secretar imunoglobulinas.

O processo de maturação dos linfócitos B requer primariamente a influência dos linfócitos TH₂, mas também alguma contribuição dos linfócitos TH₁ (PRUET, 2003).

O linfócito TH₂ produz nomeadamente: **(1)** a interleucina 4 (IL₄) que, entre outras



funções, aumenta a percentagem de linfócitos B em fase de crescimento e induz a comutação isotípica, podendo aumentar a produção de IgE; **(2)** a interleucina 5 (IL₅) que origina a proliferação das células B activadas e a produção de imunoglobulinas (IgM, IgG ou IgA); **(3)** a IL₆ que induz a produção de imunoglobulinas pelas células activadas e o aumento do número de plasmócitos e; **(4)** a interleucina 10 (IL₁₀) que aumenta as quantidades de IgM e de IgG produzidas pelas células B (LETONTURIER, 2004).

A identidade das citocinas presentes no local da activação determina quando a activação dos linfócitos T CD₄ se diferenciam em linfócitos T *Helper*₁ ou T *Helper*₂. Uma vez que esses dois grupos de células produzem um distinto conjunto de citocinas, as respostas imunitárias específicas predominantes também vão ser distintas. As células T *Helper*₁ induzem uma resposta imunitária predominantemente mediada por células enquanto que as células T *Helper*₂ estão envolvidas nas respostas humorais e alérgicas (SCHONEVELD, CIDLOWSKI, 2007).

Apesar de a resistência do hospedeiro não ser significativamente afectada pela supressão ligeira a moderada de alguns parâmetros imunitários, quando ocorrem mudanças mais intensas nas funções imunitárias, a diminuição da resistência do hospedeiro torna-se visível, podendo ter repercussões importantes. Tanto a resposta inflamatória como a imunitária podem, como se sabe, ser prejudiciais quando são excessivas ou insuficientes (PRUETT, 2003).



↓ 4.3. Avaliação do sistema imunitário

A avaliação do sistema imunitário pode efectuar-se essencialmente através da quantificação de células ou pela determinação de parâmetros funcionais, *in vivo* ou *in vitro*.

A grande maioria dos estudos realizados em humanos que relacionam o *stress* com o sistema imunitário quantificou as diferentes células imunitárias no sangue periférico. Outros órgãos do sistema imunitário não têm sido tão estudados por questões, essencialmente, de natureza ética e também por serem, de uma forma geral, de acesso mais difícil e portanto mais invasivos (LEITE, 2009).

No sangue, determinam-se habitualmente os números absolutos e as percentagens relativas de leucócitos polimorfonucleados e de células mononucleadas (linfócitos, monócitos, macrófagos e células *Natural Killer*), que podem ser facilmente diferenciados com base na sua morfologia.

A determinação de subtipos celulares, nomeadamente a diferenciação de subpopulações linfocitárias, efectua-se utilizando métodos como a citometria de fluxo, após marcação das células mononucleadas com anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromo de diferentes intensidades de fluorescência, para antigénios que possuem na sua superfície (FLEISHER, GRACY, 1995; KELLER et al., 2000).

Por outro lado, as avaliações funcionais realizadas *in vitro* medem a capacidade das células realizarem determinadas funções. Contudo, a extrapolação dos resultados das avaliações funcionais *in vitro* deve ser feita com alguma precaução, uma vez que a resposta *in vitro* nem sempre mimetiza com exactidão a resposta *in vivo* (KELLER et al., 2000).



O estudo da função dos neutrófilos pode ser efectuado, entre outros modos, avaliando a sua capacidade de migração, a quantidade de organismos fagocitados e a determinação da libertação de radicais livres. Por sua vez, a função dos monócitos e macrófagos pode ser estudada, por exemplo, pela determinação da sua capacidade fagocítica e pela apresentação antigénica (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

A função das células *Natural Killer* pode ser avaliada pelo estudo da capacidade dessas células destruírem uma linha celular alvo radiomarcada. Assim, aquelas células são incubadas com as células alvo (por exemplo, células tumorais marcadas) e o resultado é muitas vezes expresso como “unidades líticas” definidas como o número de células *Natural Killer* necessárias para destruir uma determinada percentagem de células alvo (HERBERT, COHEN, 1993).

As avaliações funcionais dos linfócitos T realizadas *in vitro* incluem os ensaios proliferativos, o estudo da citotoxicidade e a quantificação de produtos solúveis como as citocinas (FLEISHER, GRACY, 1995). Os estudos proliferativos consistem na avaliação da resposta mitogénica dos linfócitos à estimulação com mitogénios ou com antigénios. Os mitogénios concanavalina A (*Concanavalin* - conA) e a fito-hemaglutinina (*Phytohemagglutinin* - PHA) estimulam preferencialmente a proliferação policlonal de linfócitos T enquanto que o mitogénio *Pokweed* (*Pokweed* mitogen - PWM) tende a estimular a proliferação policlonal de linfócitos B (KELLER et al., 2000).

A estimulação *in vitro*, utilizando antigénios específicos, consiste na incubação das células T memória previamente sensibilizadas com o respectivo antigénio (por exemplo, com o toxóide tetânico) quantificando, seis a sete dias depois, a proliferação



dos linfócitos através da incorporação de um nucleosídeo marcado no ácido desoxirribonucleico (ADN) sintetizado de novo (FLEISHER, GRACY, 1995; KELLER et al., 2000).

O estudo da citotoxicidade das células T pode ser realizado pela marcação das células alvo com crómio cinquenta e um as quais, após incubação com as células T citotóxicas, são destruídas (FLEISHER, GRACY, 1995).

A produção de proteínas, tais como anticorpos sintetizados pelos plasmócitos e citocinas, pode ser medida estimulando células *in vitro*, ou quantificando proteínas no sangue periférico (*in vivo*). Uma vez que a determinação do nível de citocinas *in vivo* é difícil de ser efectuada devido à sua curta semivida, a sua determinação é habitualmente realizada *in vitro* (FLEISHER, GRACY, 1995).

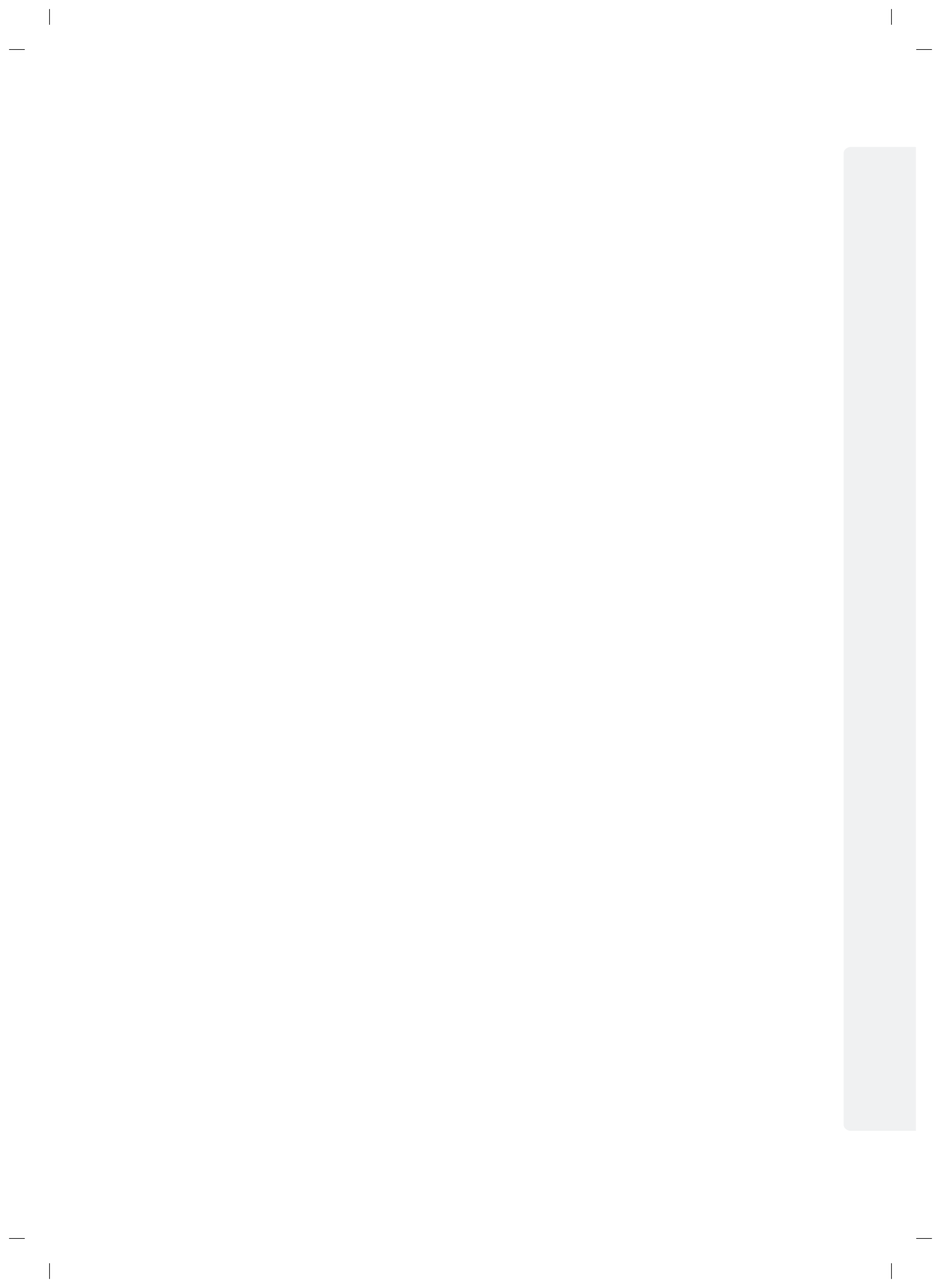
A avaliação funcional das células T *in vivo* realiza-se através de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada. Estes testes avaliam a capacidade das células T para iniciarem uma resposta inflamatória após introdução intradérmica de antígeno e a resposta de células mononucleadas às citocinas libertadas pelas células T (FLEISHER, GRACY, 1995).

A avaliação funcional dos linfócitos B pode efectuar-se *in vitro*, testando a capacidade de diferenciação terminal e secreção de imunoglobulinas após um estímulo não específico (mitogénio *Pokweed*) ou específico (antígeno) em meio de cultura. O seu estudo *in vivo* engloba a quantificação no sangue das classes e subclasses de imunoglobulinas e da resposta de anticorpos a antígenos específicos, nomeadamente após vacinação (FLEISHER, GRACY, 1995).

A produção elevada de proteínas (anticorpos ou citocinas) pode representar uma



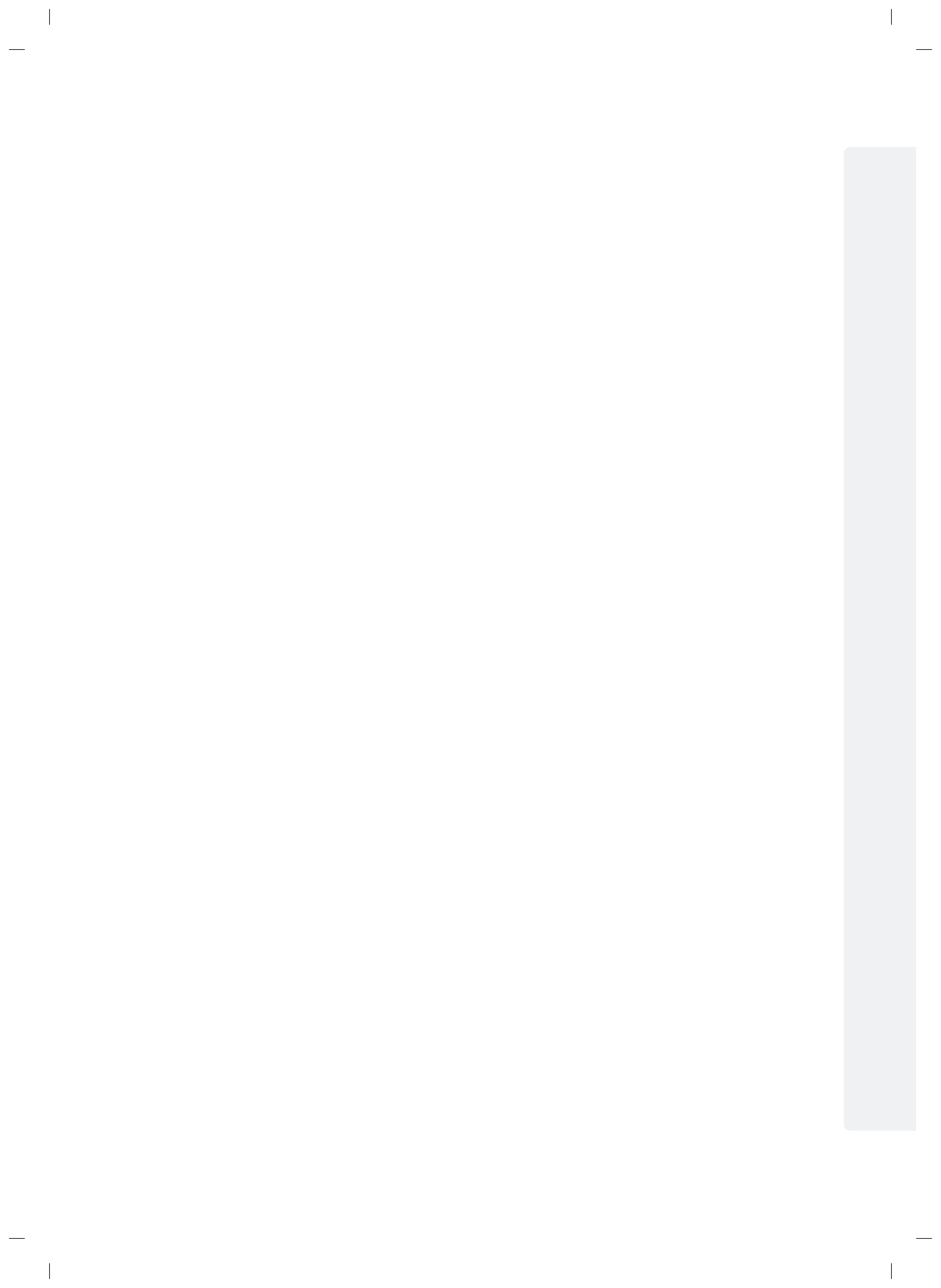
resposta imunitária mais robusta a qual se pressupõe conferir uma melhor protecção contra os agentes patogénicos (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Contudo, parece que existem excepções àquele pressuposto, as quais dizem respeito à síntese de citocinas pró-inflamatórias (IL_1 , IL_6 e TNF_{α}), as quais estão aumentadas na inflamação sistémica, e de anticorpos contra vírus latentes (SEGERSTROM, MILLER, 2004).





05

Interacções entre o sistema nervoso e o sistema imunitário





O sistema nervoso e o sistema imunitário comunicam entre si, sendo a sinalização da informação bidireccional (PRUETT, 2003; WRONA, 2006). O sistema imunitário pode ser visto como um sistema sensorial disperso que emite sinais e gera respostas adaptativas, não apenas por si só, mas também informando o sistema nervoso central do seu estado de alerta. Simultaneamente, as vias eferentes do sistema nervoso central predisõem a actividade e sensibilidade do sistema imunitário.

Têm sido identificadas, a nível anatómico, algumas áreas cerebrais que podem estar envolvidas na modulação imunitária, nomeadamente o hipotálamo, o “sistema de recompensa cerebral” (região hipotalâmica lateral e área ventral tegumentar), as estruturas límbicas, o córtex, a substância cinzenta periaquedutal, o cerebelo, a região circunventricular e o complexo vagal (WRONA, 2006).

A estimulação ou a lesão de determinadas regiões do cérebro, realizadas em estudos experimentais com animais de laboratório, têm permitido avaliar as suas consequências a nível imunitário. Apesar de existirem algumas limitações, tais como a dificuldade em restringir a lesão à área cerebral de interesse e também a difícil uniformização das várias condições laboratoriais, tais estudos têm permitido um aumento do conhecimento relativamente à comunicação do sistema nervoso central com o sistema imunitário. O **Quadro nº 1** identifica alguns dos estudos experimentais que põem em evidência a comunicação entre os dois sistemas.

Estes estudos sugerem que as diferentes regiões do hipotálamo poderão ter influências distintas no sistema imunitário. Por sua vez, as lesões do hipocampo e da amígdala originam, de um modo geral, aumento de diversos parâmetros imunitários (WRONA, 2006).



Quadro nº 1 – Exemplos de estudos experimentais que avaliaram os efeitos da lesão e estimulação de áreas cerebrais na resposta imunitária

Área cerebral	Lesão / Estimulação	Resposta imunitária	Autores
Hipotálamo anterior	Estimulação (gato)	Alteração na distribuição dos leucócitos com linfopenia e alteração na expressão de moléculas de adesão	Mori et al., 2000
Núcleo paraventricular do hipotálamo	Lesão (rato)	Diminuição do número de leucócitos no sangue e da actividade fagocítica dos neutrófilos; aumento da imunidade celular	Hefco et al., 2004
Hipotálamo médio	Lesão (rato)	Diminuição do peso e da celularidade do timo	Devi, Namasiyayam 1996
Hipotálamo ventromediano	Estimulação (gato)	Granulocitose com linfopenia	Kaname et al., 2002
Amígdala, hipocampo	Lesão (rato)	Aumento do número de timócitos e esplenócitos; aumento da proliferação dos linfócitos T com a concanavalina A	Pan, Long, 1993
Hipotálamo lateral	Electroacupuntura (rato)	Aumento da citotoxicidade das células <i>Natural Killer</i>	Choi et al., 2002
Septum	Lesão (rato)	Redução do número de leucócitos	Zach et al., 1999
Vias mesolímbicas dopaminérgicas	Lesão (rato)	Diminuição da citotoxicidade das células <i>Natural Killer</i> esplénicas sem efeito nos linfócitos T, na lesão à esquerda; diminuição dos linfócitos T na lesão à direita	Deleplanque et al., 1994
Córtex	Lesão (rato)	Diminuição da citotoxicidade das células <i>Natural Killer</i> , do número e da função dos linfócitos T após lesão do hemisfério esquerdo; aumento da função dos linfócitos T após lesão do hemisfério direito	Neveu, 1992

* Adaptado de WRONA (2006)



As funções dependentes do neocórtex podem alterar os efeitos do *stress* extremo. Parece existir assimetria do córtex cerebral na neuroimunomodulação, sendo que a lesão do córtex cerebral esquerdo origina diminuição do número e da função das células T e da citotoxicidade das células *Natural Killer*, enquanto que as lesões do hemisfério direito aumentam a função das células T (NEVEU, 1992, citado por WRONA, 2006). Também parece existir uma influência neocortical directa na produção de células T pelo timo, mediada pelo sistema nervoso simpático.

A acção imunomoduladora do córtex cerebral pode constituir uma ligação importante entre factores psicossociais e alterações na resposta imunitária. Assim, é bem possível que a imunidade possa ser influenciada pelas experiências individuais e pela própria percepção, avaliação e pensamentos gerados.

É interessante destacar que a actividade do neocórtex frontal esquerdo está mais relacionada com pensamentos positivos, enquanto que a actividade do neocórtex frontal direito se relaciona com pensamentos mais negativos. Por outro lado, alguns indivíduos, ao lidarem com os factores indutores de *stress* podem ter, por exemplo, alterações do sono ou adoptar determinados comportamentos (consumo de álcool, de tabaco ou de psicofármacos) que indirectamente, também poderão influenciar a resposta imunitária (KIECOLT-GLASER, GLASER, 1988; BURNS et al., 2003b).

Muitas outras estruturas anatómicas cerebrais parecem ser capazes de influenciar a resposta imunitária, evidenciando a existência de comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema imunitário, de que são exemplos as estruturas cerebrais relacionadas com a recompensa, tais como a região hipotalâmica lateral e a área ventral tegumentar as quais, tudo leva a crer, parecem estimular a função imunitária.



Assim, aquelas estruturas cerebrais relacionadas com a recompensa ou reforço positivo, além das relacionadas com as atitudes positivas e a esperança (neocórtex frontal esquerdo e determinadas estruturas límbicas), parecem ter um efeito benéfico na resposta imunitária, podendo contrabalançar os efeitos do *stress* extremo (WRONA, 2006),



↓ 5.1. Mecanismos de comunicação do sistema nervoso com o sistema imunitário

O sistema nervoso central tem um papel regulador do sistema imunitário, tal como é realçado em diversos estudos experimentais já citados. As respostas a diversos estímulos, designadamente a *stressores*, podem desencadear respostas autónomas periféricas e neuroendócrinas centrais que, por sua vez, podem modificar parâmetros imunitários (COHEN, KINNEY, 2007).

Na verdade, as células do sistema imunitário, designadamente os linfócitos T e B, os monócitos, os macrófagos, as células *Natural Killer* e os granulócitos, expressam receptores para neuropeptídeos, neurotransmissores, monoaminas e hormonas, que quando activados por ligandos apropriados, podem afectar o comportamento funcional dessas células (COHEN, KINNEY, 2007).

No entanto, o estudo das interacções entre o sistema neuroendócrino e o sistema imunitário é extremamente complexo, pelo que muitos dos estudos realizados parecem obter, frequentemente, resultados contraditórios. Os inúmeros factores que podem influenciar os parâmetros imunitários, e também o *stress*, são muito difíceis de controlar, pelo que poderão ser responsáveis por aqueles resultados, uma vez que se está a



estudar a relação entre dois sistemas muito dinâmicos (PRUETT, 2003). Apesar disso, e tal como se assinalou anteriormente, diversos mensageiros químicos presentes no cérebro, tais como hormonas, citocinas e neuropeptídeos, interagem com células imunitárias através de receptores existentes nestas células.

Entre aqueles mediadores encontram-se substâncias como a adrenalina, a noradrenalina, a dopamina, a acetilcolina, a histamina, a substância P, as prostaglandinas, a somatostatina, o peptídeo intestinal vasoactivo, a prolactina, a hormona do crescimento, a corticosterona, a testosterona, a adrenocorticotrofina, o factor libertador de corticotrofina e os opióides endógenos (WRONA, 2006).

O sistema nervoso simpático pode afectar aspectos específicos do sistema imunitário, uma vez que as fibras pós-ganglionares noradrenérgicas do sistema nervoso simpático, que têm origem no sistema nervoso central, enervam os tecidos linfóides primários (medula óssea e timo) e secundários (baço e gânglios linfáticos) (ELENKOV et al., 2000). Aquele sistema está associado com a resposta fuga ou luta, que envolve a regulação imediata do sistema cardiovascular, respiratório e funções metabólicas durante períodos de necessidades críticas, e também está associado à regulação do sistema imunitário (SANDERS, KAVELAARS, 2007).

Por sua vez, a via colinérgica permite ao cérebro monitorizar o *status* imunológico e o controlo da inflamação, pelo que o sistema nervoso parassimpático também parece ter um papel importante na comunicação bidireccional entre o cérebro e o sistema imunitário (WRONA, 2006). De acordo com Zimring e colaboradores, a acetilcolina parece ser necessária para a regeneração de linfócitos T citotóxicos, uma vez que a acetilcolinesterase parece inibir o desenvolvimento de linfócitos T CD₈ (ZIMRING et al., 2005).



Uma vez que as células imunocompetentes, com a possível excepção dos linfócitos T *Helper* ₂, expressam receptores adrenérgicos (preferencialmente β_2 adrenérgicos), aos quais a noradrenalina e a adrenalina se ligam, essas células podem ser influenciadas pelas catecolaminas circulantes (SANDERS, KAVELAARS, 2007). Assim, a activação daqueles receptores pelas catecolaminas influenciam a actividade leucocitária (SANDERS, KAVELAARS, 2007), pelo que essas substâncias parecem ser importantes reguladoras da actividade das células imunitárias.

No entanto, apesar das diferentes subpopulações linfocitárias possuírem receptores adrenérgicos, a sua sensibilidade e densidade poderão influenciar o tipo de resposta imunitária (ANSTEAD et al., 1998; PADGETT, GLASER, 2003). Por exemplo, as células *Natural Killer* apresentam elevada densidade de receptores β_2 adrenérgicos com elevada afinidade, enquanto que as células β possuem elevada densidade de receptores β_2 adrenérgicos com baixa afinidade e as células T têm a mais baixa densidade deste tipo de receptores (ANSTEAD et al., 1998). Existem ainda diferenças significativas entre as células TH₁, onde os receptores β_2 adrenérgicos são preferencialmente expressos, relativamente aos linfócitos TH₂ (PRUETT, 2003).

Dessa forma, as catecolaminas, adrenalina e noradrenalina circulantes ou a noradrenalina proveniente das terminações simpáticas, são moduladores importantes do sistema imunitário após exposição a factores indutores de *stress*, exercendo um papel complexo na modificação da função imunitária. Estudos experimentais em animais, e também estudos *in vitro* com células imunocompetentes humanas, demonstraram que a activação simpática pode influenciar a proliferação celular, a produção de anticorpos e de citocinas, a actividade lítica e a migração de células imunocompetentes, no sentido do seu aumento mas também da sua diminuição (PRUETT, 2003; WRONA, 2006).



Outras substâncias neurotransmissoras, também localizadas nas terminações nervosas dos órgãos linfóides, primários e secundários, participam na comunicação entre o cérebro e o sistema imunitário.

Essas substâncias podem influenciar, de uma forma complexa, o sistema imunitário podendo também ocorrer efeitos distintos relacionados com a sua interacção. Por exemplo, Torres e colaboradores (TORRES et al., 2005) referem que a noradrenalina e a dopamina aumentam a activação de linfócitos e a produção de citocinas, enquanto que a acção da noradrenalina com a dexametasona é essencialmente imunossupressora.

Além da dopamina, foi observado o efeito directo de neuropeptídeos e de outros neurotransmissores em células T do ratinho e em células T humanas, tais como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP – *Calcitonin-Gene-Related-Peptide*), o neuropeptídeo Y, a somatostatina, a substância P e o glutamato (WRONA, 2006).

A activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, com a libertação de esteróides como os glicocorticóides, constitui uma via endócrina sistematicamente associada ao *stress* e aos seus efeitos no sistema imunitário. O *stress* psicológico origina a libertação de mediadores químicos incluindo a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina, as quais activam as células neurosecretores parvocelulares do hipotálamo a produzir neuro-hormonas, como o CRF (*Corticosteroid Releasing Factor*) (KLEIJ, BIENESTOCK, 2007). Este é o maior regulador do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e o principal coordenador da resposta de *stress*, estimulando a libertação da ACTH pelas células do lobo anterior da hipófise (EWEN et al., 1997). O CRF também estimula o *Locus coeruleus*, um denso conjunto de células



do sistema nervoso autónomo, a libertar noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas (KLEIJ, BIENESTOCK, 2007).

Apesar do CRF ser o maior coordenador da resposta de *stress*, a substância P também participa naquela resposta, activando o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, directa ou indirectamente, através da arginina-vasopressina e do sistema nervoso sensorial (KLEIJ, BIENESTOCK, 2007). Aquela substância torna-se elevada no cérebro em resposta a vários tipos de estímulos, nomeadamente aqueles que cursam com ansiedade (KLEIJ, BIENESTOCK, 2007).

A ACTH apresenta ritmos circadianos e é libertada por “pulsos”. Ela regula o crescimento do córtex da suprarrenal e promove a secreção de hormonas esteróides. Em situações de *stress*, e particularmente de *stress* prolongado, são libertados glicocorticóides pelo córtex da suprarrenal (SEGERSTROM, MILLER, 2004) que têm, além dos vários efeitos sobre o metabolismo, múltiplos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (PRUETT, 2001; PRUETT, 2003).

Os glicocorticóides interagem com as células do sistema imunitário por ligação a receptores específicos (PRUETT, 2001; PRUETT, 2003). Esses receptores são reguladores transcripcionais dependentes de um ligando que activa (ou reprime) a expressão do gene alvo (SCHONEVELD, CIDLOWSKI, 2007). Curiosamente, os glicocorticóides de origem endógena parecem ter um acesso mais limitado aos receptores dos corticóides do que os glicocorticóides de síntese (por exemplo, a dexametasona e a prednisolona), pelo que estes últimos podem fornecer uma perspectiva “distorcida” dos efeitos dos primeiros no sistema imunitário. Parece que existem mecanismos de protecção, como a proteína de ligação aos corticóides, que reduzem o efeito dos glicocorticóides endógenos no sistema imunitário (EWEN



et al., 1997). Por outro lado, e de acordo com os mesmos autores, a expressão dos dois tipos de receptores dos glicocorticóides parece ser distinta em função da activação e maturação das células imunitárias.

Existem numerosos processos imunitários que são regulados pelos glicocorticóides. Pensa-se que a presença precoce de níveis elevados de glicocorticóides poderá ter um efeito imunossupressor na resposta imunitária adquirida e que estes influenciam o tráfego celular de células imunitárias entre o sangue e os outros compartimentos e órgãos do organismo, aumentando a concentração de neutrófilos no sangue e diminuindo o número e função dos linfócitos T. Os glicocorticóides também promovem a morte celular nos timócitos imaturos, mas parecem bloquear a apoptose estimulada pela activação do receptor das células T (EWEN et al., 1997).

Existe ainda a possibilidade de os corticóides promoverem uma alteração no padrão de síntese de citocinas de TH₁ para TH₂, apesar de esta associação não ser consensual entre os investigadores (PRUETT, 2003).

Por outro lado, em doses fisiológicas, os glicocorticóides são essenciais à função imunológica normal. Deste modo, mais do que um efeito imunossupressor, os glicocorticóides têm um efeito imunomodulador, apesar de serem muitas vezes considerados como mediadores *major* da imunossupressão induzida pelo *stress* (EWEN et al., 1997; PRUETT, 2003).

Na verdade, os glicocorticóides constituem um grupo (apesar de importante) entre os diversos moduladores da função imunitária. Eles próprios exercem diferentes efeitos na função imunitária dependendo, entre outros aspectos, da dose, do tipo



de esteróide, do local do organismo onde os parâmetros imunitários são avaliados e das características dos factores indutores de *stress* envolvidos. Tal como o sistema nervoso simpático e as hormonas da medula da suprarrenal, os seus efeitos no sistema imunitário não podem ser interpretados de uma maneira redutora, pois muitos outros mediadores poderão interferir em alguns parâmetros imunológicos, tornando complexas as consequências da resposta de *stress* a nível do sistema imunitário. Por exemplo, a urocortina, um neuropeptídeo relacionado com o CRF, parece estar envolvida no controlo da função imunitária periférica (WRONA, 2006).

Também os peptídeos opióides endógenos, especialmente as endorfinas e as encefalinas, podem influenciar a resposta imunitária, em que a direcção e a grandeza dos efeitos dependem de múltiplos factores (PRUETT, 2003). Os opióides endógenos, por exemplo, podem aumentar a actividade das células *Natural Killer* ou até exercer um efeito imunorregulador sobre estas células. Oleson e Johnson sugerem que os opióides endógenos podem suprimir a função das células *Natural Killer* em humanos que têm níveis elevados de actividade daquelas células e que os mesmos opióides podem ter um efeito essencialmente estimulador, em indivíduos cujas células *Natural Killer* têm habitualmente uma função lítica reduzida (OLEOSON, JOHNSON, 1988).

Níveis normais de prolactina, de hormona de crescimento e de hormonas tiroideias parecem ser necessários para manter a função imunitária normal ou o desenvolvimento das células do sistema imunitário. Contudo, existem resultados contraditórios no que respeita à interpretação dos efeitos no sistema imunitário resultantes do seu aumento ou diminuição, testemunhando a complexidade das interacções entre os sistemas imunitário e neuroendócrino e a dificuldade do controlo rigoroso das condições em que se realizam os estudos experimentais (PRUETT, 2003).



É provável que aquelas hormonas possam modular alguns dos efeitos imunossupressores dos glicocorticóides (PRUETT, 2003, WRONA, 2006). A hormona do crescimento, por exemplo, parece interagir com os glicocorticóides, atenuando a inibição da proliferação das células T pela dexametasona (DOBASHI et al., 2001).

Além do mais, outras hormonas, como os estrogénios e a melatonina, também parecem interagir com a resposta imunitária (WRONA, 2006) pelo que na experiência de *stress*, e nomeadamente de *stress* de natureza psicológica, a resposta neuroendócrina e as suas eventuais consequências no sistema imunitário são extremamente complexas, em função de diversos factores ainda incompletamente estudados e portanto pouco conhecidos.



↓ 5.2. Mecanismos de comunicação do sistema imunitário com o sistema nervoso

Conforme descrito, o sistema nervoso e o sistema imunitário estão intimamente relacionados, pelo que o sistema nervoso pode regular o sistema imunitário. No entanto, a informação também pode fluir na direcção oposta. De facto, o sistema imunitário também comunica com o sistema nervoso (WRONA, 2006) e essa influência é preferencialmente efectuada pela libertação de citocinas, que podem induzir efeitos no cérebro por diversos mecanismos, entre os quais o “comportamento de doença”.

De acordo com a mesma autora, alguns dos mecanismos possíveis incluem a indução da síntese de citocinas pelo próprio parênquima cerebral, a penetração



de citocinas produzidas pelas células do sistema imunitário no SNC e a influência de citocinas ou de sinais activados pelas mesmas no SNC, através do nervo vago. A título de exemplo, referira-se que a IL₁ influencia a actividade neurosecretora do hipotálamo (SAPOLSKY et al., 1987).

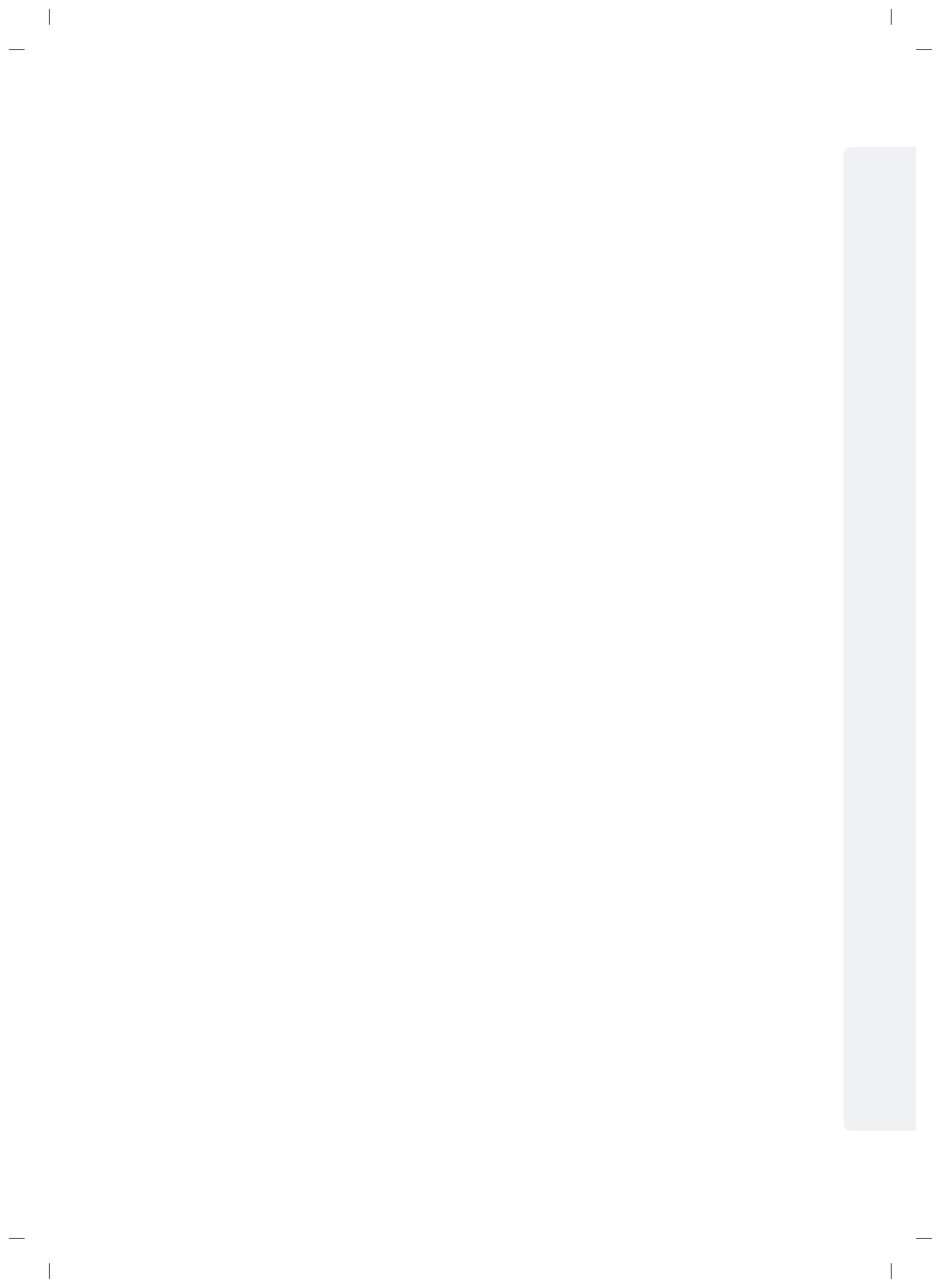
Assim, as citocinas produzidas pelas células de ambos os sistemas actuam como sinais moleculares no diálogo bidireccional entre o sistema imunitário e o sistema nervoso.

Além das citocinas, as células imunitárias também podem produzir neuropeptídeos como a substância P e a β endorfina, apesar dos neuropeptídeos serem preferencialmente sintetizados pelo sistema nervoso (KLEIJ, BIENENSTOCK, 2007). Trata-se, conseqüentemente, de uma interacção dinâmica entre o sistema nervoso e o sistema imunitário em que, ambos os sistemas se interinfluenciam mutuamente, o que dificulta o estudo de tais inter-relações sem ser em contexto eminentemente experimental.



06

Teorias relativas à influência do *stress* no sistema imunitário e na doença





O sistema imunitário humano parece ser bastante flexível, verificando-se oscilações do número de células imunitárias sem qualquer significado clínico (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Apesar disso, estudos como o de Cohen e colaboradores encontraram, em indivíduos expostos laboratorialmente a vírus respiratórios, influência do *stress* na taxa de infecção e também na presença de sintomas (COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991).

Outros autores (COHEN, HERBERT, 1996; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; PADGET, GLASER, 2003) também sugerem que factores de natureza psicossocial, nomeadamente estados de *distress*, podem estar associados a outros problemas de saúde, como é o caso das infecções das vias respiratórias superiores e reactivação de vírus latentes.

Dificuldades metodológicas relacionadas com o acompanhamento de doenças crónicas como a síndrome de imunodeficiência adquirida, as doenças auto-imunes e as neoplasias, mostram que aquela relação é menos consistente, apesar de alguma bibliografia actual sugerir uma associação nesse mesmo sentido (COHEN, HERBERT, 1996). Por exemplo, um estudo de populações com infecção pelo VIH sugere que alterações psicológicas se relacionam com a redução de linfócitos CD₄ e com a evolução da doença (BOWER et al., 1998), embora outros factores, designadamente as alterações a nível do comportamento possam, por si só, influenciar a progressão da doença (COHEN, HERBERT, 1996).

É possível que, na presença de algum compromisso do sistema imunitário, como ocorre por exemplo com o avançar da idade, a influência do *stress* sobre o sistema imunitário possa ser mais facilmente detectada, tendo eventualmente repercussões na saúde do indivíduo (GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; SEGERSTROM, MILLER, 2004).



Quando se pretende estudar a relação entre a resposta de *stress* e o sistema imunitário, é fundamental ter em consideração a duração do *stress* e também a sua intensidade. Para Dhabhar, o *stress* agudo tem uma duração de minutos a horas enquanto que, segundo o mesmo autor, o *stress* crónico é aquele que persiste durante semanas ou meses (DHABHAR, 2002). Por sua vez a intensidade pode ser inferida pelo pico de hormonas de *stress*, neurotransmissores ou por alterações fisiológicas da frequência cardíaca e da tensão arterial. Um marcador que poderá ter algum interesse no *stress* de longa duração poderá ser o ritmo circadiano de cortisol (DHABHAR, McEWEN, 2007).

De acordo com aqueles mesmos autores, o *stress* agudo parece exercer um efeito predominantemente estimulador do sistema imunitário (em especial da imunidade natural) e, pelo contrário, o *stress* crónico parece exercer um efeito essencialmente imunodepressor (DHABHAR, McEWEN, 2007).

O *stress* crónico parece estar associado a uma imunodepressão mais global, afectando inicialmente a imunidade celular e posteriormente a resposta imunitária no seu conjunto. Herbert e Cohen efectuaram a revisão de trinta e oito estudos publicados entre 1977 e 1991, e identificaram como principais efeitos associados ao *stress*, efeitos imunodepressores (HERBERT, COHEN, 1993). Por sua vez, uma meta-análise mais recente, que incluiu 293 estudos, sugere que a exposição a factores indutores de *stress* de curta duração está associada a estimulação imunitária e quanto mais crónico for o factor indutor de *stress*, maior a probabilidade de imunodepressão (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

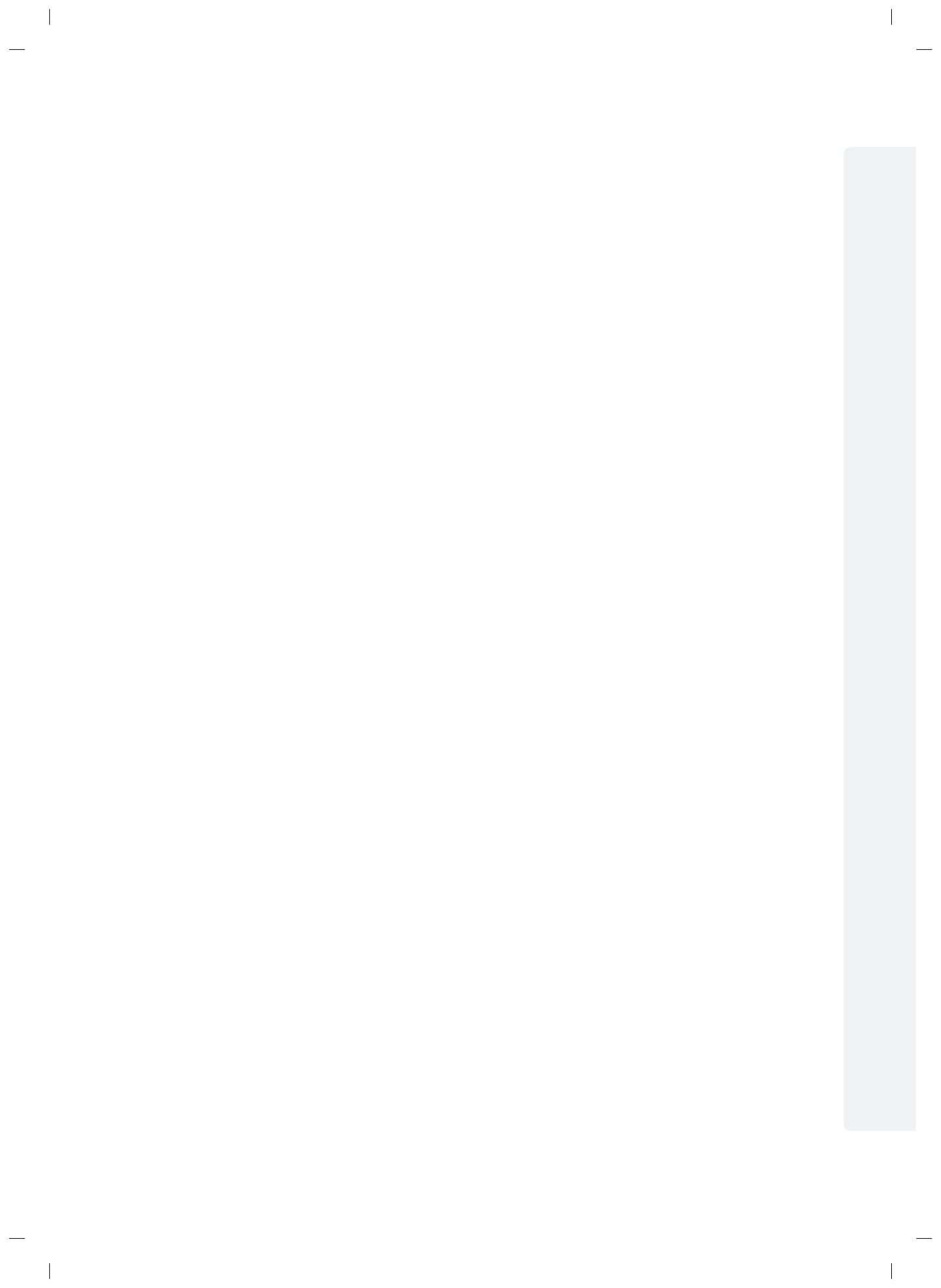
De acordo com Dhabhar e McEwen, o *stress* crónico parece suprimir vários parâmetros imunológicos, tais como a hipersensibilidade retardada, a produção



de anticorpos, a actividade das células *Natural Killer*, a proliferação de leucócitos, a actividade das células T específicas perante vírus, a actividade antimicobacteriana dos macrófagos e parece ainda promover a aceleração do envelhecimento dos leucócitos (DHABHAR, McEWEN, 2007)

Recentemente, alguns autores têm sugerido que o *stress* de duração relativamente prolongada poderá relacionar-se com uma desregulação da resposta imunológica, com aumento das citocinas produzidas pelos linfócitos TH₂, em detrimento das produzidas pelos linfócitos TH₁. Essa desregulação foi encontrada em estudantes durante a realização de exames académicos (MARSHALL et al., 1998) e também em prestadores de cuidados a cônjuges com demência (GLASER et al., 2001) e podem mediar a relação entre *stress* e doenças alérgicas ou mesmo com doenças auto-imunes.

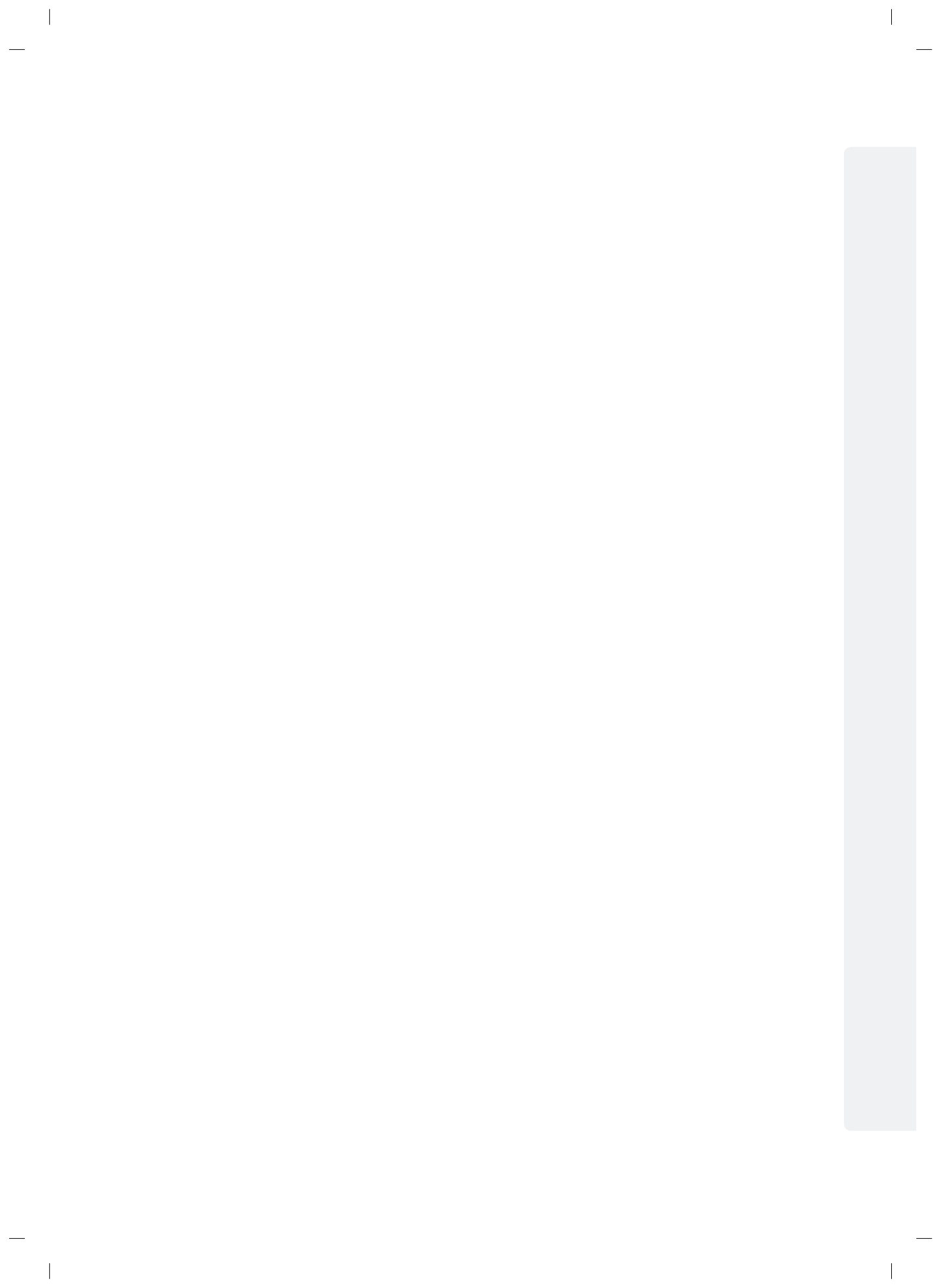
O *stress* agudo, cessando ao fim de poucos minutos, parece pois exercer um efeito predominantemente estimulador da imunidade natural, influenciando mais o número de células (por redistribuição), do que a sua função. Por sua vez, o *stress* crónico pode afectar predominantemente a função das células e parece ter uma acção predominantemente imunossupressora, pelo que poderá, nomeadamente, influenciar a iniciação ou progressão de algumas doenças como as neoplasias ou as infecções. A desregulação imunitária, com predomínio das citocinas produzidas pelos linfócitos TH₂, associada ao *stress* de duração de algumas semanas ou de duração até superior, poderá influenciar a evolução clínica de doenças auto-imunes ou alérgicas.





07

Estudos que avaliam associações entre *stress* psicológico e alterações imunitárias em humanos





Alguns estudos de psiconeuroimunologia analisam associações entre a exposição a diversos tipos de factores indutores de *stress*, com durações distintas, e alguns parâmetros imunitários (HERBERT, COHEN, 1993, SEGERSTROM, MILLER, 2004). Outros estudos relativos aos efeitos do *stress* crónico no sistema imunitário avaliam o *stress* pelos acontecimentos de vida diários num determinado período de tempo (BURNS et al., 2002b), ou através de questionários que medem o *stress* percebido (MOYNIHAM et al., 2004).

A população em estudo tem sido constituída por jovens adultos universitários saudáveis (SEGERSTROM, MILLER, 2004) e também por idosos, em especial aqueles que prestam cuidados a familiares com doenças crónicas (GLASER et al., 2001; KIECOLT-GLASER, 1996; VEDHARA et al., 1999; VEDHARA et al., 2003; VITALIANO, ZHANG, SCANLAN, 2003). Em alguns estudos, a população tem sido constituída por doentes com patologias específicas, tais como a asma (KANG et al., 1997), as doenças auto-imunes (JACOBS et al., 2001), as neoplasias (ARAGONA et al., 1996) e a infecção pelo VIH (BOWER et al., 1998).

De acordo com a já referida meta-análise efectuada por Segerstrom e Miller, apenas uma minoria de parâmetros foi analisada em três ou mais estudos. Entre esses estão a contagem de células *Natural Killer*, de linfócitos *T Helper* e de linfócitos *T* citotóxicos e ainda a proliferação linfocitária estimulada pelos mitogénios fito-hemaglutinina, concanavalina A e mitogénio *Pokeweed* (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Além daqueles parâmetros imunitários, outros têm sido estudados em humanos, de que são exemplos o doseamento sérico de imunoglobulina A salivar (ex. BOSCH et al., 2002), de anticorpos após administração de antigénios (ex. MOYNIHAN et



al., 2004) ou associados a diversos vírus latentes (ex. GLASER et al., 1991). A associação entre a presença de *stress* e a cicatrização de feridas (ex. GLASER et al., 1999) ou a pesquisa da reacção de hipersensibilidade retardada (ex. SMITH et al., 2004a) também têm sido analisadas nos estudos que pretendem avaliar a relação entre o *stress* e a imunidade dos indivíduos.



↓ 7.1. *Stress* e número de células imunitárias

O indivíduo necessita de ter um número suficiente e uma relação equilibrada entre os vários leucócitos, de forma a poder realizar respostas imunitárias adequadas. No entanto, o sistema imunitário é bastante flexível. Assim, as alterações habitualmente encontradas nos estudos relativos à Psiconeuroimunologia, por serem habitualmente muito discretas, adquirem significados clínicos incertos, ou mesmo imprecisos (COHEN, HERBERT, 1996).

Os leucócitos circulam do sangue para vários órgãos, de forma a manter uma rede de defesa imunitária efectiva. Na maioria dos estudos, o compartimento estudado para a determinação do número de leucócitos é o sangue, estimando-se desta forma o estado de activação do sistema imunitário.

Diversos factores, tais como o momento da determinação dos parâmetros imunológicos em relação à exposição ao factor indutor de *stress* e ao processo de *stress* em si, e também outros factores como a hora do dia e o período do ano, parecem poder influenciar o número de células circulantes. Mesmo assim, sabe-se actualmente que várias hormonas de *stress* induzem alterações mais ou menos significativas no número (e na proporção) de leucócitos, não apenas por alteração



da proliferação daqueles mas também pela sua redistribuição (PRUETT, 2003).

De acordo com Dhabhar e McEwen (DHABHAR, McEWEN, 2007), as situações de *stress* em que ocorre predominantemente uma activação do sistema nervoso simpático, especialmente com níveis de noradrenalina elevados, promovem a saída dos leucócitos do baço, medula óssea, pulmão, nódulos linfáticos e outros órgãos para os vasos sanguíneos e linfáticos, conduzindo a um aumento do número de leucócitos no sangue, especialmente de células *Natural Killer*. Estas situações correspondem, essencialmente, a situações de *stress* de muito curta duração (DHABHAR, McEWEN, 2007).

Também a meta-análise realizada por Segerstrom e Miller, já aqui referida por diversas vezes, encontrou como efeito mais consistente associado à exposição a factores de *stress* induzidos e de curta duração (de alguns minutos), o aumento do número das células *Natural Killer* e dos linfócitos granulares no sangue periférico, enquanto que as células B e as células T *Helper* revelaram apenas alterações mínimas (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Aqueles factores incluíram *stressores* como falar em público, efectuar cálculo aritmético, tentar construir *puzzles* sem resolução e saltar de pára-quedas. Por sua vez, Kiecolt-Glaser e colaboradores encontraram, em quatro de cinco estudos analisados, aumento das células *Natural Killer* (KIECOLT-GLASER et al., 1992).

Condições que resultem na activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (exposição a factores indutores de *stress* agudos de duração de algumas horas) conduzem a diminuição do número de leucócitos circulantes, reflectindo uma redistribuição dos leucócitos a partir do sangue para a pele e os nódulos linfáticos. Assim, a modulação da distribuição das células imunitárias pelo *stress* agudo



poderá constituir uma resposta adaptativa para aumentar a vigilância imunitária e a capacidade do sistema imunitário responder ao nível das barreiras de defesa natural do organismo (DHABHAR, McEWEN, 2007).

Relativamente à exposição a factores naturais indutores de *stress*, de duração mais prolongada, a meta-análise de Segerstrom e Miller não encontrou alterações significativas no número de células imunitárias sanguíneas em indivíduos expostos a factores indutores de *stress* de duração de algumas semanas (estudantes submetidos a exames escolares). Da mesma forma, também não encontrou alterações significativas no número das células imunitárias sanguíneas após exposição a factores indutores de *stress* com uma duração mais longa, tais como a prestação de cuidados de saúde e de acompanhamento a cônjuges com demência, o desemprego e a presença de uma deficiência (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Porém, as meta-análises realizadas por Herbert e colaboradores e por Zorrilla e colaboradores detectaram uma redução do número de linfócitos T citotóxicos em populações expostas a factores indutores de *stress* naturais de duração de algumas semanas ou superior (HERBERT, COHEN, 1993; ZORRILLA et al., 2001), assim como do número de células *Natural Killer* (ZORRILLA et al., 2001). Entre nós, Mendes (MENDES, 2002) encontrou, em alunos de enfermagem, uma diminuição da hemoglobina, dos eritrócitos e do hematócrito, provavelmente por hemodiluição, além de um aumento do número de monócitos, após um período de seis semanas em que decorreram avaliações individuais de conhecimentos.



↓ 7.2. Stress e alteração das funções *in vitro*

A eficácia da resposta imunitária depende, para além do número de células imunitárias circulantes, da sua função. A maioria dos estudos funcionais *in vitro* determina as respostas proliferativas dos linfócitos a mitogénios (policlonais) e a actividade citotóxica das células *Natural Killer*.

A função das células imunitárias também parece ser alterada de formas distintas pelo *stress* agudo e pelo *stress* crónico. Assim, após exposição a factores indutores de *stress* induzidos e de duração muito curta (de alguns minutos), a função citotóxica das células *Natural Killer* tende a aumentar, enquanto que as respostas proliferativas dos linfócitos aos mitogénios diminuem (SEGERSTROM, MILLER, 2004, KIECOLT-GLASER et al., 1992; COHEN, HERBERT, 1996).

A existência de traços de personalidade estáveis, tais como personalidade ansiosa, pode influenciar a interpretação de um factor indutor de *stress* agudo com efeitos distintos na imunidade. Borella e colaboradores detectaram que a realização de provas académicas por estudantes com grande estabilidade emocional e pouco ansiosos se associava a um aumento da actividade das células *Natural Killer*, enquanto que estudantes muito ansiosos, interessantemente, apresentavam diminuição da actividade destas células (BORELLA et al., 1999).

Contudo, a exposição a factores indutores de *stress* de duração mais longa (de algumas semanas a meses ou até anos) parece estar associada à diminuição da resposta proliferativa a várias células. Enquanto que a exposição a factores indutores de *stress* de algumas semanas pode associar-se a diminuição da resposta citotóxica das células *Natural Killer* (GLASER et al., 1986; HERBERT, COHEN, 1993; ZORRILLA et al., 2001), a exposição a factores indutores de *stress* crónico (meses a anos) parece relacionar-se com a diminuição de diversos parâmetros funcionais,



particularmente da citotoxicidade das células *Natural Killer* (ESTERLING et al., 1994; HERBERT, COHEN, 1993; SEGERSTROM, MILLER, 2004; ZORRILLA et al., 2001) e da proliferação mitogénica dos linfócitos (HERBERT, COHEN, 1993; SEGERSTROM, MILLER, 2004; ZORRILLA et al., 2001).

Relativamente ao *stress* pós traumático, nomeadamente ter estado na guerra ou ter sofrido de abuso sexual, não foram encontradas associações com alterações funcionais de parâmetros imunitários (SEGERSTROM, MILLER, 2004). No entanto, nesta meta-análise, o único parâmetro avaliado de forma sistemática foi a citotoxicidade das células *Natural Killer*.



↓ 7.3. *Stress*, expressão de citocinas e algumas implicações clínicas possíveis

A IL₁₂ produzida pelos macrófagos activados é o maior indutor da diferenciação das células TH₀, sem diferenciação antigénica, em TH₁. Os glicocorticóides inibem a produção de IL₁₂ pelas células apresentadoras de antígeno, pelo que parecem afectar o balanço TH₁/TH₂ no sentido do predomínio de TH₂, além de deprimirem a expressão de IL₁₂ nas células T e *Natural Killer*. Também as catecolaminas inibem a produção de IL₁₂ e aumentam a produção de IL₁₀ (esta última, juntamente com a IL₄, promove a imunidade humoral estimulando o crescimento e a activação de eosinófilos e mastócitos, diferenciando as células B em células produtoras de anticorpos e facilitando a comutação isotípica), por estimulação dos receptores beta-adrenérgicos (ELENKOV, 2002).

Curiosamente, a quantidade de IL₁₂ no local de uma lesão tumoral parece ser



crítica para a sua regressão, sendo que quantidades reduzidas parecem favorecer o seu crescimento enquanto que quantidades elevadas parecem facilitar a sua regressão (ELENKOV, 2002).

Contudo, apesar das hormonas de *stress* parecerem suprimir as respostas TH₁ e estimular as respostas sistémicas TH₂, muito provavelmente existem respostas locais diferentes e interferência de muitos outros mediadores, além de que, em função da sua concentração e da presença de outras hormonas e neurotransmissores, os efeitos dos glicocorticóides e das catecolaminas possam ser diversos (ELENKOV, 2002).

Com base nesses efeitos hormonais, tem-se postulado que o *stress* de duração relativamente prolongada poderá alterar os padrões de secreção de citocinas originando uma desregulação da resposta imunológica, com aumento das citocinas produzidas pelos linfócitos TH₂ (IL₄, IL₅, IL₆, IL₁₀ e IL₁₃), em detrimento das produzidas pelos linfócitos TH₁ (nomeadamente IFN γ , IL₂, TNF β). Este poderá ser um dos mecanismos pelo qual o *stress* pode influenciar o curso de doenças alérgicas como a asma, o eczema e a urticária crónica, que se caracterizam, essencialmente, por respostas dominantes TH₂, produção excessiva de histamina e um predomínio para a produção de Ig E (MARSHALL, ROY, 2007).

No entanto, os efeitos do *stress* nas reacções atópicas são complexos, a múltiplos níveis. São exemplos de outros possíveis mecanismos pelo qual o *stress* poderá influenciar a patologia alérgica o aumento da substância P (a qual consegue activar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal) e o aumento da reactividade colinérgica, especialmente agravando os sintomas da asma (MARSHALL, ROY, 2007). Por outro lado, os glicocorticóides e as catecolaminas suprimem a libertação de



histamina pelos mastócitos, abolindo os seus efeitos broncoconstritores, proinflamatórios e alérgicos, podendo explicar os seus benefícios no tratamento da asma (ELENKOV, 2002).

Em indivíduos saudáveis, a desregulação TH_1/TH_2 foi sugerida em indivíduos idosos, prestadores de cuidados a cônjuges com demência (GLASER et al., 2001) e também em estudantes, durante o período de realização de exames académicos, de duração de algumas semanas (MARSHALL et al., 1998; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

De acordo com Segerstrom e Miller, entre outras alterações da produção de citocinas associadas ao *stress*, está o aumento da IL_6 (que estimula a imunidade humoral mas também a imunidade natural através do mecanismo inflamatório) e o aumento da IL_{10} , o qual inibe a produção de citocinas pelos linfócitos TH_1 (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Entre nós, Mendes realizou um estudo constituído por dois ensaios, em alunos de enfermagem do primeiro ano, sujeitos a exames académicos (MENDES, 2002). Os dois exames de avaliação efectuaram-se aproximadamente com seis semanas de intervalo, no qual se realizaram as provas escritas académicas. Foram encontradas alterações no nível de IL_6 entre as duas avaliações nos dois ensaios mas, curiosamente, em sentidos opostos. Contudo, no ensaio em que ocorreu diminuição da IL_6 (apesar de não haver diferença com significado estatístico relativamente ao grupo controlo) os indivíduos foram submetidos a um programa de aprendizagem para lidar com o *stress*. No segundo ensaio, no qual não foi efectuado programa de aprendizagem para lidar com o *stress*, os níveis de IL_6 aumentaram relativamente ao primeiro ponto de medição, estando associados a sintomatologia depressiva



pouco acentuada e também a factores individuais como a auto-responsabilização e o medo das consequências.

O *stress* crónico pode alterar a capacidade do sistema imunitário e responder aos sinais hormonais que cessam a inflamação. Miller e colaboradores encontraram, em pais de crianças com neoplasias e que apresentavam níveis elevados de *distress*, uma diminuição da capacidade de glicocorticóides sintéticos suprimirem, *in vitro*, a síntese de IL₆ (MILLER, COHEN, RITCHEY, 2002). Por sua vez, Kiecolt-Glaser e colaboradores detectaram aumentos médios de IL₆ quatro vezes superiores ao longo de seis anos em indivíduos que prestavam cuidados a cônjuges com demência, comparativamente ao grupo controlo (KIECOLT-GLASER et al., 2003). Este poderá ser um mecanismo possível pelo qual o *stress* influencia a evolução de doenças auto-imunes, de que é exemplo a artrite reumatóide, na qual se verifica uma inflamação crónica com aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF α , IL₁ e IL₆ (ELENKOV, 2002).



↓ 7.4. *Stress* e alterações nas citocinas pró-inflamatórias implicadas na cicatrização de feridas

Os mecanismos através dos quais o *stress* poderá modelar a cicatrização de feridas ainda são mal compreendidos. O sistema nervoso simpático poderá originar vasoconstricção, podendo originar hipóxia dos tecidos. Os glicocorticóides podem regular a produção de citocinas implicadas na reparação de tecidos. Por sua vez, os estrogénios parecem acelerar a cicatrização de feridas enquanto que os androgénios exercem um efeito contrário (MARUCHA, ENGELAND, 2007).



As citocinas pró-inflamatórias IL_1 , IL_8 e TNF_α parecem ser muito importantes durante o processo de cicatrização de feridas, pelo que a sua desregulação pode efectivamente influenciar aquele processo. A IL_1 , por exemplo, exerce diversas acções, as quais incluem o recrutamento e activação celulares, a regulação da produção, a libertação e a activação de metaloproteinases, a regulação da quimiotaxia dos fibroblastos e a produção de colagénio e o estímulo da produção de outras interleucinas que participam na cicatrização de feridas, nomeadamente a IL_2 , a IL_6 e a IL_8 (GLASER et al., 1999; KIECOLT-GLASER; MARUCHA, 1995).

Kiecolt-Glaser e Marucha detectaram, no seu estudo, que as treze mulheres que prestavam cuidados a cônjuges com demências demoravam vinte e quatro por cento mais tempo (nove dias) a cicatrizar uma ferida do que o grupo controlo, tendo-se verificado que os leucócitos sanguíneos das prestadoras de cuidados produziam menos $IL_{1\beta}$ em resposta à estimulação com lipopolissacáridos (KIECOLT-GLASER, MARUCHA, 1995). Por sua vez, Glaser e colaboradores detectaram níveis inferiores de $IL_{1\alpha}$ e de IL_8 no local de feridas induzidas, em mulheres que tinham níveis mais elevados de stress (GLASER et al., 1999). Estes resultados sugerem que a exposição a factores indutores de *stress* de longa duração possa ter impacto nas fases precoces da cicatrização de feridas.

Ebrecht e colaboradores provocaram feridas de quatro milímetros a vinte e quatro homens adultos, não fumadores, e encontraram uma associação negativa entre o *stress* percebido no momento da biópsia e a rapidez na cicatrização da ferida, além de terem verificado uma elevação do nível de cortisol ao acordar nos indivíduos com uma cicatrização mais lenta (EBRECHT et al., 2004).

A cicatrização de feridas também foi mais lenta nos períodos em que um grupo



de estudantes apresentou maior nível de *stress* percebido, comparativamente aos períodos de *stress* reduzido (GARG et al., 2001, MARUCHA et al., 1998 citados por MARUCHA, ENGELAND, 2007).



↓ 7.5. *Stress* e alterações nos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada

A resposta imunitária celular *in vivo* pode ser avaliada através de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada utilizando, por exemplo, o multitest[®] (Mérieux, France), que engloba sete antígenos ubíquios (tétano, difteria, *Streptococcus*, Tuberculina, *Candida*, *Tricophyton* e *Proteus*). Utilizando esta metodologia, alguns estudos encontraram menores respostas de hipersensibilidade retardada em estudantes com elevados níveis de *stress*, quando comparados com os que tinham níveis de *stress* reduzidos (VEDHARA, NOTT, 1996) e também em mulheres que apresentaram maiores níveis de ansiedade (PARIANTE et al., 1994). No entanto, a interpretação da relação entre *distress* e a resposta de hipersensibilidade retardada aos mesmos pode estar dificultada pela ocorrência de exposições anteriores àqueles antígenos.

Pelo contrário, a imunização de indivíduos com um antígeno novo como o KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*), que consiste numa proteína purificada derivada da hemolinfa de um molusco marinho, e a posterior avaliação da hipersensibilidade retardada a este antígeno, poderá indicar a competência celular imunitária e possibilitar o estudo da sua relação com o *stress*. Smith e colaboradores encontraram uma menor resposta de hipersensibilidade retardada ao KLH, avaliada três semanas após imunização, em estudantes com níveis elevados de *stress* no momento da



imunização, comparativamente à resposta do teste cutâneo obtida em estudantes com reduzidos níveis de *stress* (SMITH et al., 2004a; SMITH et al., 2004b).



↓ 7.6. Stress e reactivação de vírus latentes

A maioria dos indivíduos adultos já esteve exposta a *Herpes Vírus*, os quais, após a infecção inicial, podem permanecer num estado latente no organismo. A supressão da imunidade mediada por células permite a esses vírus sofrer replicação, criando antígenos reconhecidos pelo sistema imunitário que sintetiza anticorpos específicos. Deste modo, títulos elevados de anticorpos contra vírus latentes associam-se a uma deficiente resposta imunitária mediada por células, uma vez que indicam elevada replicação viral (HERBERT, COHEN, 1993; McDADE, 2000).

O vírus Epstein-Barr (EBV) infecta mais de 90% da população, sendo muito infeccioso e podendo ser transmitido por microgotículas e contacto directo com saliva. É o agente etiológico da mononucleose infecciosa e está associado a neoplasias como o linfoma de *Burkitt*, o carcinoma da nasofaringe e o linfoma de células B oligoclonal. (PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007). Exemplos de outros vírus do grupo *Herpes* que também podem permanecer em estado latente e sofrer posteriores reactivações são o *Citomegalovirus* (CMV), o *Herpes simplex* e o *Vírus Varicela Zoster* (VVZ).

Um estudo realizado em astronautas detectou um aumento significativo do número de cópias do Ácido Desoxirribonucleico (ADN) do vírus EBV durante um voo espacial comparativamente ao período anterior (e posterior) ao voo e relativamente ao grupo controlo (PIERSON et al., 2005 citados por PIERSON, MEHTA, STOWE,



2007). Os mesmos autores encontraram ainda elevação dos títulos de ac. VCA (*Vírus Capside Antigen*) dez dias antes de descolar, comparativamente aos títulos basais dos mesmos anticorpos, enquanto que os títulos de ac. EBNA (*EBV Nuclear Antigen*), antes e após aterrar, eram inferiores aos basais, sugerindo que uma elevação de ac. VCA e uma diminuição de ac. EBNA parecem reflectir diminuição da imunidade celular contra o EBV.

Ainda em astronautas, as detecções de ADN do vírus CMV, antes e depois do voo, foram significativamente superiores relativamente aos controlos e, naqueles, os ac. CMV estavam também aumentados (MEHTA et al., 2000, citados por PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007).

De acordo com duas meta-análises (HERBERT, COHEN, 1993; ZORRILLA et al., 2001) e um estudo de revisão (STONE, BOVBJERG, 1994) a exposição a outras situações de *stress* não induzido de duração relativamente prolongada também parece associar-se a títulos elevados de anticorpos contra vírus latentes, principalmente em relação aos anticorpos contra o EBV.

Também a meta-análise realizada por Segerstrom e Miller sugere que a exposição a factores indutores de *stress* naturais e de duração de algumas semanas, especialmente exames académicos, assim como ao conjunto de acontecimentos geradores de reacções sequenciais de *stress*, estão associadas a um aumento da produção de anticorpos contra vírus latentes, particularmente contra o EBV (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Relativamente à exposição a *stressores* de longa duração, como a prestação de cuidados a esposos com demência, a meta-análise de Segerstrom e Miller não



encontrou uma associação com significado estatístico entre a exposição àquele tipo de *stressores* e o aumento de anticorpos contra vírus latentes (SEGERSTROM, MILLER, 2004). No entanto, a meta-análise de Herbert e Cohen detectou uma forte associação entre a exposição a factores indutores de *stress* crónico ou de longa duração e os títulos de IgG EBV-VCA (HERBERT, COHEN, 1993).



↓ 7.7. Stress e níveis de imunoglobulinas

O *stress* psicológico parece estar associado com o aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas, tendo sido estimado que aproximadamente 95% das infecções eram iniciadas na superfície das mucosas (BOSCH et al., 2002).

As mucosas estão habitualmente protegidas pelas secreções de várias glândulas exócrinas que são controladas via neurohormonal, o que poderá constituir uma eventual ligação entre *stress* e doenças infecciosas. Entre uma série de proteínas secretadas por estas glândulas (mucinas, cistatinas, lactoferrina, lisozima, alfa-amilase) encontra-se a IgA. A imunoglobulina A (IgA) secretória é produzida pelos linfócitos B provenientes do tecido linfóide associado às mucosas (MALT- *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) e é o anticorpo dominante na saliva e em todas as superfícies mucosas. A IgA actua como primeira linha de defesa, ligando-se a determinados antigénios, tais como agentes microbianos e toxinas (BOSCH et al., 2002).

A referida revisão efectuada por Bosch e colaboradores incluiu estudos que analisaram a associação entre a concentração de Ig A salivar e o *stress* percebido avaliado de várias formas (ou a exposição a situações indutoras de *stress* de curta



e de longa duração) (BOSCH et al., 2002). Apesar de algumas dificuldades metodológicas, os estudos sugerem uma associação entre o aumento do nível de Ig A salivar e a exposição a factores indutores de *stress* de curta duração (BOOTH, 2000; BOSCH et al., 2002; SEGERSTROM, MILLER, 2004) enquanto que parece ocorrer uma diminuição do nível de IgA associada aos factores indutores de *stress* de longa duração ou ao *stress* crónico (BOOTH, 2000; BOSCH et al., 2002; HERBERT, COHEN, 1993).

Assim, níveis de Ig A secretória diminuídos foram observados em estudantes durante períodos prolongados de exames que referiram elevados níveis de *stress*, embora tais estudos tenham limitações metodológicas, tais como o controlo inadequado de possíveis factores de confundimento ou amostras de pequenas dimensões (BOSCH et al., 2002).

Por sua vez, os estudos envolvendo situações de *stress* agudo, nos quais se torna mais fácil controlar possíveis factores de confundimento, encontraram níveis aumentados de Ig A secretória, provavelmente por aumento da estimulação das glândulas salivares pelo sistema nervoso autónomo. Contudo, alguns estudos revelaram que a Ig A secretória pode diminuir rapidamente perante determinadas condições, como por exemplo a dor e o desgosto (BOSCH et al., 2002).

Alguns estudos analisaram, ainda, os níveis das classes de imunoglobulinas séricas em indivíduos sujeitos a *stress* (ENDRESEN et al., 1992; LINN, LINN, JENSEN, 1981; McKINNON et al., 1989; URSIN et al., 1984; VASSEND, HALVORSEN, 1987). De um modo geral, não parece haver prova (ou evidência) de que o *stress* induza alterações nos níveis séricos das classes de imunoglobulinas (STONE, BOVBJERG, 1994).



Assim, esses estudos não encontraram associação entre o *stress* e os níveis séricos de imunoglobulinas, à excepção dos níveis de IgM, cujos resultados apresentaram resultados divergentes. Em dois desses estudos os níveis séricos de IgM estavam aumentados (VASSEND, HALVORSEN, 1987; ENDRESEN et al., 1992) e num outro estavam reduzidos (URSIN et al., 1984). Por sua vez, a meta-análise realizada por Herbert e Cohen encontrou uma associação negativa entre o *stress* e os níveis séricos de IgM (HERBERT, COHEN, 1993).



↓ 7.8. *Stress* e síntese de anticorpos após administração de vacinas

Através da vacinação, um indivíduo responde a um antígeno administrado originando células memória B ou T, as quais permitem uma resposta imunitária mais efectiva e mais rápida quando aquele antígeno, ou antígenos de estrutura similar, entram de novo em contacto com esse mesmo indivíduo. Assim, o antígeno será eliminado antes que a sintomatologia relacionada com a infecção possa surgir, o que constitui um mecanismo eficiente de prevenção de infecções (LEITE, UVA, 2009).

Segundo Cohen e colaboradores, o *stress* psicológico parece modificar a produção de anticorpos após vacinação, através de alterações comportamentais ou neurobiológicas (COHEN, MILLER, RABIN, 2001). O mecanismo biológico implicado, de acordo com os mesmos autores, poderá exercer-se pela interferência nas concentrações plasmáticas e tecidulares de várias hormonas e peptídeos que se ligam a receptores de células do sistema imunitário.



Alterações sanguíneas dos níveis de cortisol têm sido sistematicamente associadas ao *stress* crónico, uma vez que o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal é um dos principais sistemas envolvidos na resposta de *stress*. Assim, alguns estudos têm avaliado o cortisol como mediador da resposta ao *stress* de duração relativamente prolongada (dias a anos).

Também a actividade do sistema nervoso autónomo e o doseamento de catecolaminas têm sido investigados, ainda que a associação, nesses casos, seja feita em relação à exposição a circunstâncias indutoras de *stress* de curta duração (minutos a horas), habitualmente induzidas.

Os resultados dos estudos que relacionam alterações do nível de cortisol, como possível mediador da relação entre *stress* crónico e resposta de anticorpos à vacinação, têm apresentado resultados variáveis ou mesmo contraditórios, o que poderá estar eventualmente ligado a aspectos de natureza metodológica ou, até mesmo, à complexidade intrínseca dessa mediação.

O cortisol salivar apresenta grande variabilidade individual exigindo, por isso, amostras de grandes dimensões para a detecção do efeito. A área sob a curva do cortisol diário poderá estar mais fortemente relacionada com o *stress* comparativamente ao cortisol de pico. Contudo, aquela torna-se mais difícil de avaliar em estudos realizados em humanos. Além do mais, a exposição a diferentes circunstâncias indutoras de *stress*/medições de *stress* poderão ser, pelo menos parcialmente, responsáveis pela diferença dos resultados obtidos em diversos estudos.

Vedhara e colaboradores encontraram uma relação inversamente proporcional



entre os níveis basais de cortisol na altura da vacinação e a resposta de anticorpos à vacina contra a gripe, em indivíduos idosos que cuidavam de parceiros com demência (VEDHARA et al., 1999). Também Boyce e colaboradores detectaram, em crianças, uma menor resposta de anticorpos à vacina antipneumocócica, naquelas que apresentaram níveis mais elevados de cortisol (BOYCE et al., 1995).

Contudo, outros estudos não encontraram aquela relação. Os mesmos Vedhara e colaboradores não detectaram uma associação semelhante num estudo em que avaliaram a eficácia de uma intervenção sobre a redução do *stress* e a resposta imunitária à vacina contra a gripe, em idosos que prestavam cuidados a parceiros com demência (VEDHARA et al., 2003), enquanto que outros autores também não encontraram relação entre o cortisol basal, o *stress* e a resposta de anticorpos à vacina contra a gripe em adultos jovens (MILLER et al., 2004; PRESSMAN et al., 2005).

Determinadas áreas específicas cerebrais têm sido consideradas como vias potenciais através das quais os factores psicológicos poderão influenciar a resposta imunitária à vacinação. Rosenkranz e colaboradores verificaram que, em presença de afecto negativo, se registavam níveis mais elevados de activação electroencefalográfica do córtex pré-frontal direito e maior amplitude do reflexo palpebral. Por sua vez, aquelas modificações estavam associadas a uma menor resposta de anticorpos à vacina contra a gripe (ROSENKRANZ et al., 2003).



↓ 7.8.1. Associação *entre stress* e resposta à vacina contra a hepatite B

A vacinação contra a hepatite B foi utilizada em diversos estudos realizados em estudantes, que avaliaram a influência do *stress* na resposta imunitária à vacinação.

Esta vacinação é habitualmente efectuada numa sequência de três doses, sendo a segunda dose aplicada um mês depois da primeira e a terceira, cinco meses após a segunda.

Estudos como os de Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1992) e de Petrie e colaboradores (PETRIE et al., 1995) determinaram o título de anticorpos após a administração de uma única dose da vacina e relacionaram-no com a presença de *stress* em estudantes universitários. Em ambos os estudos não se encontrou relação entre a resposta primária de anticorpos (avaliados aproximadamente um mês após a inoculação da vacina) e os níveis de *stress* psicológico na data da vacinação.

Apesar disso, Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1992) encontraram um menor número de casos de seroconversão pela vacina contra a hepatite B em quarenta e oito estudantes que apresentaram elevados níveis de *stress* percebido e de ansiedade, avaliados como a média verificada nos três blocos de exames (nas datas em que foram administradas as três doses de vacina aos zero, um e seis meses). Aquele resultado poderá dever-se, de acordo com Burns e colaboradores (BURNS et al., 2003b), a que os resultados obtidos longitudinalmente nos três questionários possam revelar uma tendência para apresentar níveis elevados de *stress* e de ansiedade mais estáveis e tenham sido, por isso, mais sensíveis na determinação dos indivíduos com *stress* de longa duração.



Num outro estudo, de Petrie e colaboradores (PETRIE et al., 1995), quarenta estudantes foram aleatorizados em dois grupos e um dos grupos foi sujeito a uma intervenção a nível emocional, por três dias consecutivos. A todos os participantes foi administrada a vacina contra a hepatite B e partiu-se do pressuposto de que o grupo em que foi efectuada a intervenção teria menor nível de *stress*. Contudo, verificou-se que o título de anticorpos dirigidos ao antígeno de superfície determinado um mês após vacinação não foi significativamente diferente nos dois grupos.

Outros estudos têm avaliado a influência do *stress* psicológico em estudantes e a resposta imunitária a mais do que uma dose de vacina contra a hepatite B, cujos resultados têm sido variáveis. Entre as diversas (e possíveis) limitações metodológicas, verifica-se uma grande heterogeneidade da caracterização da variável *stress* entre os vários estudos, além de diferentes períodos de tempo entre as avaliações de *stress* e da resposta imunitária à vacinação. Tais aspectos tornam muito difícil a sua comparação (LEITE, UVA, 2009).

Jabaaij e colaboradores (JABAALJ et al., 1993) detectaram uma associação negativa entre o título de anticorpos determinados em noventa e cinco estudantes de medicina, sete meses após o início de uma série de três inoculações daquela vacina e o índice de *stress* medido aos dois meses. Neste estudo, o *stress* foi medido através de uma combinação de uma *checklist* de problemas diários e uma avaliação de sintomas psicossomáticos. No entanto, um outro estudo realizado pelos mesmos autores (JABAALJ et al., 1996) não encontrou relação entre acontecimentos de vida *minor* ou o afecto negativo (no momento inicial e aos seis meses) e o título de anticorpos específicos, avaliados um mês após a segunda inoculação, na data da terceira inoculação e um mês após essa inoculação.



Mais uma vez, além de diferenças metodológicas na avaliação da variável *stress* e também do momento de determinação dos anticorpos, aqueles estudos utilizaram vacinas com doses de antigénios diferentes, o que constitui mais um factor que, indiscutivelmente, dificulta qualquer comparação de resultados.

Por sua vez, Marsland e colaboradores detectaram, em oitenta e quatro estudantes universitários, uma associação entre afecto negativo (neuroticismo ou instabilidade emocional) e títulos reduzidos de anticorpos, três meses após a segunda imunização com a vacina contra a hepatite B. Contudo, esses autores não encontraram qualquer relação entre o título de anticorpos medidos e os acontecimentos de vida ou o *stress* percebido (MARSLAND et al., 2001).

Outros autores também encontraram, em oitenta e dois estudantes universitários, uma associação positiva entre vários índices de *stress* (acontecimentos de vida indutores de *stress*, irascibilidade, depressão e ansiedade), avaliados no dia da terceira inoculação, e o título de anticorpos avaliado três meses depois (PETRY, WEEMS, LIVINGSTONE, 1991).

Burns e colaboradores (BURNS et al., 2002b) efectuaram um estudo transversal que incluiu duzentos e sessenta estudantes, que foram separados em dois subgrupos: aquele que incluía os estudantes vacinados há menos de um ano e aquele que incluía os estudantes vacinados há mais de um ano. No grupo com vacinação mais recente, não encontraram qualquer associação entre *stress* e título de anticorpos. Pelo contrário, no grupo de vacinados há mais de um ano, os estudantes que referiram maior número de acontecimentos indutores de *stress* no último ano apresentaram uma probabilidade duas vezes e meia superior de ter títulos mais reduzidos de anticorpos, sugerindo que os factores psicológicos poderão ter influência na deterioração da protecção imunitária.



↓ 7.8.2. Associação entre *stress* e resposta à vacina antipneumocócica

A resposta imunitária humoral a uma proteína é uma resposta que depende da interação (colaboração) dos linfócitos T *Helper* 2, sendo por isso designada timo-dependente, pois implica um envolvimento de células T para além dos linfócitos B. Pelo contrário, a resposta imunitária humoral desencadeada na sequência de antígenos polissacáridos, origina anticorpos sem o envolvimento dos linfócitos T.

A vacina antipneumocócica é composta por antígenos polissacáridos, pelo que a resposta imunitária àquela vacina é apenas dependente dos linfócitos B, sem existir cooperação imunológica dos linfócitos T.

Relativamente ao estudo da associação entre a presença de *stress* e a resposta imunitária à vacina antipneumocócica, Boyce e colaboradores (BOYCE et al., 1995) administraram essa vacina a trinta e oito crianças, dos quatro aos seis anos de idade, uma semana antes da entrada no jardim-de-infância, tendo sido avaliado o título de anticorpos nesse momento e uma semana depois da entrada na escola. Verificaram que os problemas de comportamento das crianças, identificados pelos pais, não se relacionaram com a resposta imunitária à vacinação.

Por sua vez, Glaser e colaboradores (GLASER et al., 2000) estudaram a associação entre exposição a um *stressor* de longa duração (prestar cuidados a esposos com demência) e resposta imunitária à vacina antipneumocócica em cinquenta e dois idosos, com características sociodemográficas semelhantes. Entre eles, **(i)** onze cuidavam de cônjuges com demência, **(ii)** treze tinham perdido os seus cônjuges (com demência) há um a três anos atrás e **(iii)** vinte e oito não prestavam cuidados aos cônjuges. Destes três sub-grupos, o primeiro apresentava níveis de *stress* mais elevados. Um mês após a vacinação, trinta e nove participantes (75%) tinham um



aumento do título de anticorpos de pelo menos quatro vezes o título inicial, não se tendo verificado diferenças entre os grupos. Contudo, seis meses após vacinação, a média dos títulos de anticorpos no grupo dos indivíduos que apresentava níveis de *stress* elevados (e prestava cuidados aos cônjuges com demência) tinha diminuído, enquanto que nos outros dois grupos, essa média se mantinha estável.

De acordo com Glaser e colaboradores, os antígenos utilizados naquela vacina parecem ser diferentes dos que se encontram na população (GLASER et al., 2000), pelo que a resposta investigada parece ser primária. Este estudo sugere a possibilidade da manutenção do título de anticorpos ao longo do tempo ser mais sensível para a detecção da sua associação com o *stress* do que a fase inicial do processamento antígeno.



↓ 7.8.3. Associação entre *stress* e resposta à vacina antimeningocócica

A conjugação de uma molécula proteica (de que é exemplo o toxóide diftérico) a um antígeno polissacárido permite o envolvimento dos linfócitos T *Helper* na resposta imunitária humoral e não apenas dos linfócitos B.

Burns e colaboradores (BURNS et al., 2002a) detectaram uma associação entre elevados níveis de *stress* percebido e de mal-estar psicológico, avaliados pelos questionários PSS (*Perceived Stress Scale*) e GHQ (*General Health Questionnaire*)



e títulos mais baixos de anticorpos específicos. Contudo, não encontraram associação entre *stress* e identificação pelos participantes de acontecimentos indutores de *stress*.

Curiosamente, um outro estudo efectuado em cinquenta e sete estudantes por alguns dos investigadores que realizaram o estudo já citado (PHILIPS et al., 2005a) encontrou uma associação entre acontecimentos de vida indutores de *stress* no ano anterior à vacinação e a resposta imunológica secundária ao componente C do antigénio do meningococo, avaliada cinco semanas após a inoculação, em indivíduos que tinham efectuado previamente a vacina antimeningocócica conjugada com um antigénio proteico. No entanto, não encontraram qualquer associação relativamente ao componente A do meningococo, o qual correspondia a uma resposta primária e timo-independente.



↓ 7.8.4. Associação entre *stress* e resposta à vacina contra a rubéola

Morag e colaboradores (MORAG et al., 1999) estudaram, em duzentas e quarenta raparigas, a associação entre o *stress* (medido de várias formas) e a resposta imunitária à vacina contra a rubéola. Esses autores aplicaram diversas avaliações psicológicas (relacionadas com a instabilidade emocional, a ansiedade e a auto-estima) previamente à vacinação e determinaram os títulos de anticorpos antes da vacinação e dez semanas e meia após a sua administração. Nas raparigas que eram seronegativas antes da vacinação, níveis de ansiedade e de instabilidade emocional mais elevados (além de uma menor auto-estima) estavam associados a uma menor resposta primária à vacinação. Aquela associação não se verificou



naquelas que já tinham anticorpos prévios à vacinação.

Os resultados daquele estudo, ao contrário do estudo realizado por Glaser e colaboradores relativamente à vacinação antipneumocócica (GLASER et al., 2000), sugerem uma associação entre *stress* e resposta primária à vacinação, neste caso concreto através da utilização do antigénio da rubéola.



↓ 7.8.5. Associação entre *stress* e resposta à vacina contra a gripe

A associação entre *stress* psicológico e a resposta imunitária à vacinação contra a gripe tem sido particularmente estudada.

Edwards e colaboradores (EDWARDS et al., 2006) avaliaram os efeitos do exercício físico e de um factor indutor de *stress* mental (*stressor* induzido e de curta duração) na resposta de anticorpos à vacina contra a gripe, em sessenta adultos jovens. Esses adultos jovens foram aleatorizados em três subgrupos, entre os quais (i) um deles efectuou quarenta e cinco minutos de exercício físico intenso imediatamente antes de serem inoculados com a vacina, (ii) um outro grupo efectuou uma tarefa com exigência mental e (iii) o terceiro grupo não efectuou qualquer tarefa. As mulheres que pertenciam aos grupos que tinham efectuado exercício físico ou mental apresentaram títulos de anticorpos para a estirpe A/Panama mais elevados que o grupo de controlo, às quatro e às vinte semanas após vacinação. Os resultados encontrados sugerem que o *stress* agudo induzido pode estimular a resposta de anticorpos após administração de antígenos, apesar dessa associação só ter sido encontrada no sexo feminino e relativamente a uma das estirpes



constituintes da vacina contra a gripe.

Muitos outros estudos têm analisado a associação entre a exposição a factores indutores de *stress*, naturais e de duração relativamente prolongada, e a resposta imunitária à vacina contra a gripe (BURNS et al., 2002c; BURNS, 2003a; GLASER et al., 1998; KIECOLT-GLASER et al., 1996; LARSON, TREANOR, ADER, 2002; LEITE, 2009; MILLER et al., 2004; MOYNIHAN et al., 2004; PHILIPS et al., 2005 a; PHILIPS et al., 2005 b; PHILIPS et al., 2006; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005; ROSENKRANZ et al., 2003; STETLER, CHEN, MILLER, 2006; VEDHARA et al., 1999; VEDHARA et al., 2003; LEITE, 2009).

De acordo com a meta-análise realizada por Segerstrom e Miller, a exposição crónica a factores indutores de *stress*, que incluíram a prestação de cuidados a cônjuges com demência, o desemprego ou a presença de uma deficiência física, associou-se a uma redução da resposta de anticorpos após inoculação da vacina contra a gripe (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Alguns textos de revisão também sugerem que o *stress* de duração prolongada está associado a uma menor resposta de anticorpos após inoculação da vacina contra a gripe (BURNS, 2004; BURNS et al., 2003b; COHEN, MILLER, RABIN, 2001).

Os estudos que têm avaliado a influência do *stress* crónico na resposta imunitária à vacina contra a gripe têm encontrado resultados relativamente consistentes em indivíduos idosos, sugerindo que estes, quando são sujeitos a um factor indutor de *stress* de longa duração, como a prestação de cuidados a cônjuges com demência progressiva, apresentam frequentemente ansiedade e sintomatologia depressiva, e desenvolvem uma resposta de anticorpos após a vacina contra a gripe inferior ao do grupo de controlo (KIECOLT-GLASER et al., 1996; GLASER et al., 1998; VEDHARA



et al., 1999). Ainda assim, aquela associação não se manifestou para a totalidade das três componentes da vacina (VEDHARA et al., 1999).

Pelo contrário, o estudo de Moynihan e colaboradores (MOYNIHAM et al., 2004), também realizado com idosos, não encontrou associação entre o *stress* percebido na data da vacinação e os títulos de anticorpos avaliados três semanas depois. Contudo, estes autores verificaram que os títulos de anticorpos para as estirpes AH₁N₁ e B componentes da vacina na data da vacinação estavam inversamente relacionados com o *stress* percebido na mesma data, pelo que os autores sugeriram que o *stress* percebido poderia influenciar a manutenção do título de anticorpos ao longo do tempo.

Vedhara e colaboradores (VEDHARA et al., 2003) avaliaram o efeito de uma intervenção psicológica de oito semanas para gestão do *stress* num grupo de idosos que prestava cuidados a companheiros com demência, que foram comparados (i) a um grupo exposto ao mesmo factor indutor de *stress* crónico mas não sujeito à intervenção para a gestão de *stress* e ainda (ii) a um grupo que não prestava cuidados a parceiros. Os grupos sujeitos ao factor indutor de *stress* crónico apresentaram níveis mais elevados de *distress* emocional antes da vacinação e a proporção de indivíduos com aumentos iguais ou superiores a quatro vezes dos títulos pré-vacinais seis semanas após a vacinação foram de cinquenta por cento no grupo sujeito à intervenção, sete por cento no grupo não sujeito à intervenção e vinte e nove por cento no grupo que não prestava cuidados a parceiros doentes.

De um modo geral, tudo leva a crer que a exposição de indivíduos idosos a factores indutores de *stress* naturais de longa duração, como cuidar de um cônjuge com demência, parece estar associada a uma menor produção de anticorpos após



imunização com a vacina contra a gripe (LEITE, UVA, 2009). Também o luto, pode estar associado a menor resposta de anticorpos após vacinação contra a gripe, como o sugere o estudo de Philips e colaboradores, realizado com idosos (PHILIPS et al., 2006).

A utilização de uma dose *standard* de antigénio em muitos estudos, a qual origina uma resposta imunológica adequada na grande maioria dos indivíduos, poderá dificultar a detecção da influência do *stress* na resposta imunitária à vacinação, particularmente em adultos jovens com um sistema imunitário mais robusto (LEITE, UVA, 2009). Este pode ser um motivo (entre outros possíveis motivos) pelo qual parece existir maior consistência nos resultados dos estudos realizados em idosos, sujeitos a *stress* crónico (os quais apresentam sistemas imunitários mais frágeis relacionados com a idade), pelo menos em relação à resposta máxima de anticorpos obtida aproximadamente um mês após a administração da vacina contra a gripe.

Vedhara e colaboradores não encontraram associação entre a prestação de cuidados a esposos com esclerose múltipla e a resposta imunitária após a vacina contra a gripe, em indivíduos mais jovens (até aos 55 anos) que prestavam cuidados a cônjuges com esclerose múltipla (VEDHARA et al., 2002) mas, na realidade, esses indivíduos apresentaram níveis de *distress* idênticos ao do grupo controlo.

Mesmo assim, e tal como aconteceu com a grande maioria dos estudos realizados em idosos que prestavam cuidados a parceiros com demência, alguns estudos científicos efectuados em populações de jovens adultos, nomeadamente em estudantes universitários em períodos de exames, encontraram uma associação negativa entre *stress*, caracterizado de diversas formas, e a resposta de anticorpos à vacina contra a gripe, avaliada através do título de anticorpos ou a taxa de



resposta, obtidos aproximadamente um mês após vacinação (MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a; PHILIPS et al., 2005b; PRESSMAN et al., 2005).

No entanto, outros estudos não encontraram, em estudantes, uma associação negativa entre *stress* e resposta imunitária à vacina contra a gripe aproximadamente um mês após a inoculação daquela vacina (BURNS et al. 2003a, LARSON, TREANOR, ADER, 2002; PRESSMAN et al., 2002). O mesmo foi encontrado em profissionais de saúde sob *stress* de longa duração (LEITE, 2009).

Apesar dos resultados serem aparentemente discordantes, verificou-se que, nos estudos que investigaram a manutenção dos títulos de anticorpos ao longo de vários meses (e não apenas a resposta imunitária um mês após a vacinação), foi encontrada uma associação entre a presença de *stress* crónico e a redução dos títulos de anticorpos alguns meses após a administração da vacina (BURNS et al., 2003a; LEITE, 2009; MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a; PHILIPS et al., 2005b; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005). Estes dados sugerem que pode ocorrer um efeito negativo do *stress* na manutenção dos títulos de anticorpos ao longo do tempo, também em indivíduos jovens, podendo esse parâmetro imunitário ser mais sensível na detecção da influência do *stress* crónico na resposta imunitária à vacinação.

Contudo, tal como em alguns estudos realizados em idosos (KIECOLT-GLASER et al., 1996; GLASER et al., 1998; VEDHARA et al., 1999) aquela associação apenas se verificou relativamente a algumas estirpes componentes da vacina e não em relação a todas as estirpes. Diferentes histórias de exposições naturais ou de imunizações efectuadas previamente a cada estudo podem ser responsáveis pelas diferenças observadas (LEITE, UVA, 2009).



↓ 7.9. *Stress* e tumorogénese

Múltiplos factores, entre os quais se incluem factores genéticos, endócrinos, ambientais e sócio-económicos, parecem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias. Mais recentemente, tem-se questionado sobre o papel dos factores psicológicos no desenvolvimento e na progressão do cancro.

A evidência científica relativamente à associação entre factores psicológicos e iniciação tumoral é muito limitada. Contudo, os factores psicológicos parecem ter um papel mais importante a seguir à iniciação tumoral apesar de, também aqui, a evidência científica ser ainda inconclusiva, senão mesmo incompletamente conhecida.

A evidência é mais consistente para circunstâncias indutoras de *stress* como a morte de alguém próximo. Numa meta-análise realizada por Duijts e colaboradores, a morte do esposo estava associada ao aumento do risco de cancro da mama (DUIJTS, ZEEGERS, BORNE, 2003), mas os acontecimentos como as dificuldades de saúde, as mudanças no estado civil ou no estado financeiro não o estavam.

A supressão das emoções foi associada a um mau indicador de prognóstico de várias neoplasias, apesar de se ter verificado alguma inconsistência nos resultados (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007)

É conhecido que os traços da personalidade podem influenciar o modo como os indivíduos se relacionam com o seu ambiente. É possível que aqueles possam mesmo ter um papel mais importante do que a ocorrência de acontecimentos indutores de *stress*. Dentro desta hipótese, os doentes oncológicos parecem ser predominantemente apaziguadores, com espírito de sacrifício e aparentemente calmos, como resultado da supressão de emoções, sobretudo da ira (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007).



Existe ainda a possibilidade de poderem ocorrer interações entre factores psicológicos e diversas vulnerabilidades, como a idade, a genética e os hábitos tabágicos, no desenvolvimento do cancro.

Por exemplo, indivíduos com risco acrescido para cancro, como sejam filhas de mães com cancro da mama, revelaram maiores níveis de *stress*, níveis mais elevados de cortisol urinário, diminuição da actividade das células *Natural Killer* e menor libertação, *in vitro*, de citocinas TH₁ (IL₂, IFN γ , IL₁₂), comparativamente às filhas de mães sem cancro da mama (COHEN et al., 2002). Nesse estudo, o *stress* estava associado a menor actividade das células *Natural Killer*, menor secreção de citocinas TH₁ e elevados níveis de hormonas de *stress*.

O número e a função de células *Natural Killer* e também a função de linfócitos T parecem ser influenciados negativamente pelo *stress* de longa duração (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Relações semelhantes foram encontradas em doentes com cancro, nomeadamente com cancro da mama. Num estudo que incluiu 116 mulheres com cancro da mama em estadios precoces, as doentes com maior *stress* tinham diminuição da actividade das células *Natural Killer* e menor resposta linfo-proliferativa aos mitogénios (ANDERSEN et al., 1998).

As células *Natural Killer*, que são capazes de destruir células infectadas por vírus ou ainda de destruir células tumorais independentemente da expressão do Complexo Major de Histocompatibilidade, são células fundamentais na vigilância do organismo à tumorigénese. Também os linfócitos T citotóxicos, que podem reconhecer um antígeno na superfície e destruir células neoplásicas, constituem células com uma função muito importante na regulação da tumorigénese.



Uma vez que as células *Natural Killer* e os linfócitos T citotóxicos parecem poder sofrer a influência negativa de factores psicológicos, é possível que o *stress* psicológico possa, consequentemente, influenciar a iniciação e a progressão tumoral.

Outros mecanismos pelo qual o *stress* poderá eventualmente influenciar a ocorrência (ou progressão) da tumorigénese podem estar associadas à: **(i)** inflamação; **(ii)** angiogénese tumoral, **(iii)** expressão das metaloproteinases da matriz, **(iv)** activação de vírus latentes, **(v)** ocorrência de fenómenos de (não) reparação do ADN e **(vi)** apoptose celular perturbada. A alteração do ritmo circadiano de hormonas, como o cortisol, também poderá influenciar a iniciação ou a progressão tumoral (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007). O conhecimento científico sobre as relações *stress*/alterações imunológicas são ainda insuficientes, constituindo uma área de investigação apaixonante para avaliar estas (e outras) hipóteses.

O *stress* crónico parece, pois, desregular o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias favorecendo condições inflamatórias que apoiam o desenvolvimento e a progressão de células neoplásicas (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007).

Para o fenómeno da angiogénese é fundamental que sejam expressas citocinas como o factor de crescimento vascular endotelial e também a Interleucina 6 (IL₆). Lutgendorf e colaboradores (2002) encontraram uma associação entre factores psicossociais adversos e aquele fenómeno em doentes com cancro do ovário (LUTGENDORF et al., 2002). Por sua vez autores como Kiecolt-Glaser e colaboradores encontraram uma associação entre *stress* crónico e elevação dos níveis de IL₆ (KIECOLT-GLASER et al., 2003). A angiogénese, essencial para a progressão e metastização neoplásica, é também apoiada por um grupo de enzimas denominadas

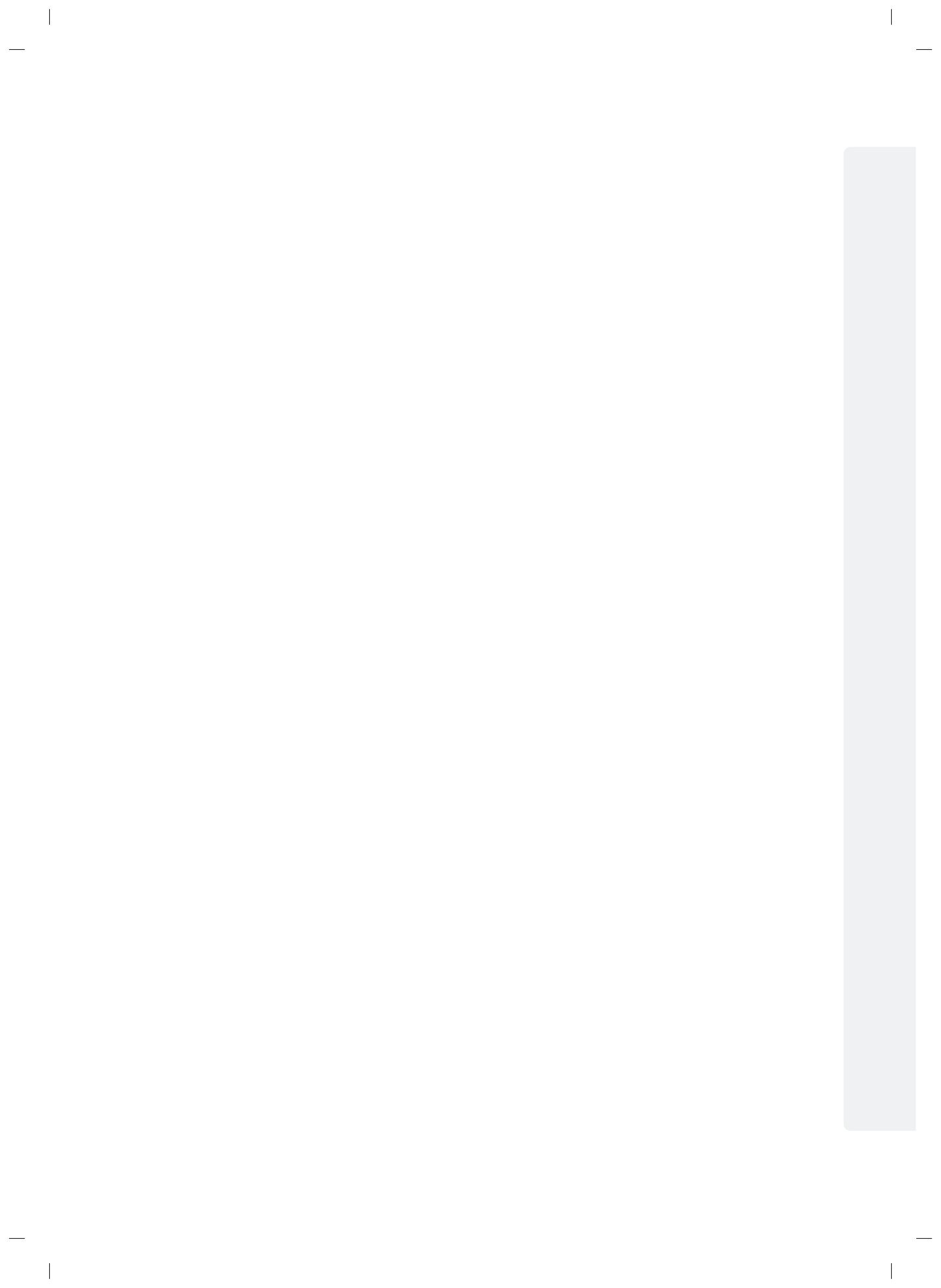


metaloproteinases da matriz, cuja expressão parece poder ser modelada por hormonas como a adrenalina e o cortisol (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007).

Como já foi abordado em capítulo anterior, o *stress* crónico poderá contribuir para a reactivação de vírus latentes, como é o caso do EBV. Esse vírus, como é sabido, está fortemente associado a neoplasias como o carcinoma nasofaríngeo, a leucemia linfocítica crónica, o linfoma de *Hodgkin* e as neoplasias de células B incluindo o linfoma de *Burkitt* (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007).

O *stress* também poderá modelar negativamente a capacidade de reparação do ADN, como o sugere o estudo de Kiecolt-Glaser e colaboradores (KIECOLT-GLASER et al., 1985). Após irradiação com radiação x, os linfócitos de doentes psiquiátricos apresentaram uma redução da reparação do ADN comparativamente aos linfócitos do grupo controlo, sendo que a depressão estava relacionada com a capacidade de reparação.

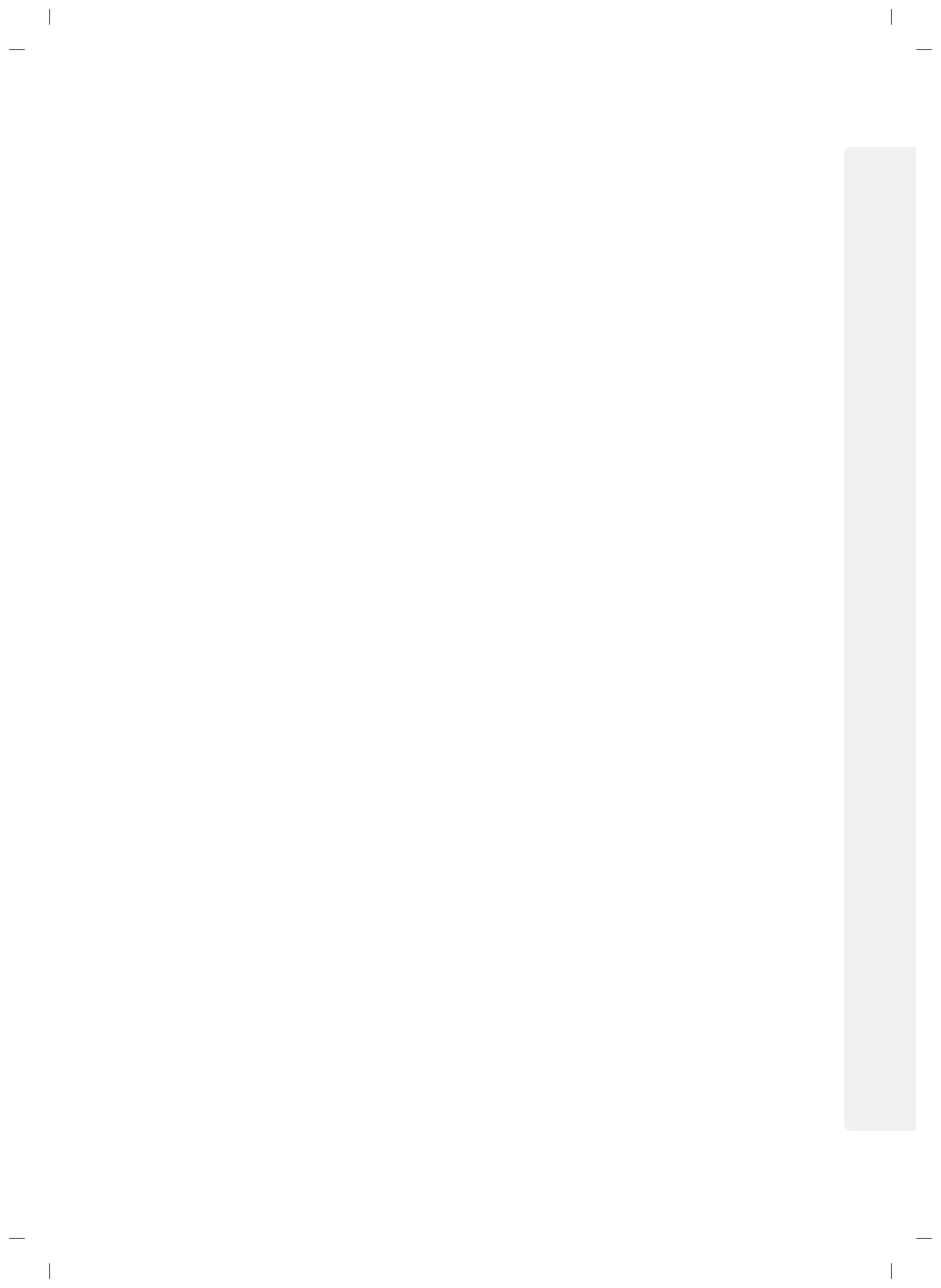
Sephton e colaboradores, citados por Lutgendorf e colaboradores (LUTGENDORF, COSTANZO, SIEGEL, 2007), encontraram uma forte associação entre a existência de ritmos circadianos de cortisol alterados (com aplanamento da curva diurna), a redução do número de células *Natural Killer* e a mortalidade em doentes com cancro da mama metastizado. Contudo, não está ainda definida com clareza a natureza da relação entre cancro e alteração dos ritmos circadianos, colocando-se as hipóteses de que ritmos circadianos alterados possam favorecer a evolução do cancro ou que este possa influenciar os ritmos circadianos. Por sua vez, o *stress* psicológico está associado a uma desregulação dos ritmos circadianos do cortisol, muitas vezes com aplanamento das curvas.





08

Estudos que avaliam a influência do *stress* relacionado com o trabalho e a imunidade





Uma vez que o *stress* crónico parece exercer uma influência negativa no sistema imunitário, as situações de *stress de duração* prolongada “relacionadas” com o trabalho, actualmente tão frequentes em inúmeras situações de trabalho, poderão determinar uma maior vulnerabilidade a patologias “ligadas” a tal redução da resposta imunitária. Na verdade, as relações trabalho/doença não se restringem apenas às doenças profissionais e aos acidentes de trabalho, envolvendo interdependências, por vezes muito complexas, que podem incluir aspectos neuropsicoimunofisio(bio)lógicos (LEITE, UVA, 2009). Trata-se de um amplo conjunto de situações patológicas em que o trabalho nem sempre assume o papel de agente, mas de um co-factor de doença, quer no ponto de vista etiológico, quer na perspectiva da evolução (ou agravamento) de doença.

Alguns autores têm estudado, em populações sujeitas a *stress* relacionado com o trabalho (CLAYS et al., 2005; GUCHT, FISCHLER, DEMANET, 1999; HENNINGSEN et al., 1992; NAKANO et al., 1998; NAKATA et al., 2000; YANG et al., 2002) ou a *burnout* (BARGELLINI et al., 2000; NAKAMURA et al., 1999), eventuais associações entre o *stress* e alteração do número ou da função de células imunitárias, *in vitro*.

Nakano e colaboradores avaliaram, em 42 taxistas (no ano de 1992) e em 56 taxistas (no ano de 1993), assim como num grupo controlo, a resposta proliferativa dos linfócitos e também a produção de Interleucinas 2 (IL₂) e IL₄ induzidas pela fitohemaglutinina. Em 1992, estes parâmetros imunológicos não diferiam entre os taxistas e o grupo controlo. Pelo contrário, em 1993 (que foi um ano de crise económica sentida intensamente pelos taxistas), as respostas mitogénicas e a produção de IL₂ foram significativamente inferiores nos taxistas relativamente ao grupo controlo, enquanto que a IL₄ foi significativamente mais elevada. Curiosamente, os taxistas que não tiveram possibilidade de aumentar as horas de trabalho e



assim aumentar o seu rendimento, tiveram alterações mais profundas que os taxistas que o puderam fazer (NAKANO et al., 1998).

As alterações dos parâmetros imunitários verificadas nos taxistas, em 1993, sugerem que a exposição a um *stressor* de duração prolongada (crise económica que se repercutiu intensamente na capacidade de ganho dos taxistas) poderá associar-se a um aumento da produção de citocinas pelos linfócitos TH₂ em detrimento das produzidas pelos linfócitos TH₁, corroborando a hipótese de que o *stress* pode ter um efeito na desregulação da relação TH₁/TH₂.

As células *Natural Killer* parecem ser sensíveis ao *stress* de longa duração apresentando, principalmente, uma redução da sua actividade (SEGERSTROM, MILLER, 2004; ZORRILLA et al., 2001). Relativamente à influência do *stress* crónico relacionado com o trabalho foi encontrada, em dois estudos transversais, uma associação, em enfermeiros, entre níveis elevados de *stress* e uma diminuição do número de células *Natural Killer* (GUCHT, FISCHLER, DEMANET, 1999). O mesmo se observou em trabalhadores de uma central eléctrica nuclear (NAKATA et al., 2000).

Os resultados desses dois estudos divergiram, no entanto, quanto ao sentido da associação entre o *stress* e o número de células CD₄ activadas, tendo o primeiro estudo (GUCHT, FISCHLER, DEMANET, 1999) encontrado um aumento do número destas células e o estudo de Nakata e colaboradores uma redução.

Outro aspecto interessante reside na percepção de que um indivíduo que possua um bom suporte social em situações de *stress*, pode ter um efeito positivo no número de células *Natural Killer*, tal como o sugere um estudo realizado com



trabalhadores de uma companhia privada japonesa (MIYAZAKI et al., 2003).

Ainda relativamente à associação entre *stress* e as células *Natural Killer* no sangue periférico, um outro grupo de investigadores detectou uma associação negativa entre a despersonalização em profissionais de serviços administrativos com atendimento ao público e a actividade das células *Natural Killer* (NAKAMURA et al., 1999).

Bargellini e colaboradores avaliaram também, através de um estudo transversal, a associação entre *burnout* em jovens médicos e alterações em alguns parâmetros imunitários (BARGELLINI et al., 2000). Esses autores encontraram uma associação positiva entre a existência de elevado nível de realização profissional e os números de linfócitos totais e de linfócitos CD₃, CD₄ e CD₈. Apesar do significado destes resultados ser ainda de difícil interpretação ou mesmo incerto, é possível que a realização pessoal, particularmente em serviços de saúde, possa estimular positivamente o sistema imunitário. No entanto, os mesmos autores não encontraram o oposto, isto é qualquer associação, designadamente entre algumas características do *burnout* como a exaustão no trabalho ou cinismo para com os doentes e imunodepressão.

Pelo contrário, o estudo de Nakata e colaboradores já atrás citado, realizado em 116 trabalhadores Japoneses de uma central nuclear, detectou que o grupo que tinha níveis mais elevados de *stress* apresentava menor número de leucócitos e também de algumas sub-populações linfocitárias (linfócitos T CD₃, linfócitos T CD₄ e CD₄CD₄₅RA), e essas diferenças eram mesmo estatisticamente significativas (NAKATA et. al., 2000).



Relativamente aos títulos de imunoglobulinas séricas e à sua associação com o *stress*, os resultados dos estudos não têm, igualmente, encontrado efeitos esclarecedores de tal influência, expondo mesmo algumas divergências.

Endresen e colaboradores, citados por Nakata e colaboradores (NAKATA et al., 2000), encontraram uma correlação positiva entre *stress* em enfermeiros e as concentrações de Ig A sérica e uma correlação negativa entre *stress* e os títulos de Ig M. Por sua vez, Nakata e colaboradores (NAKATA et al., 2000), também num estudo transversal, encontraram uma associação entre *stress* elevado e os níveis séricos de Ig G, mas não encontraram aquela associação com as restantes imunoglobulinas séricas (Ig M, Ig A, Ig E ou Ig D).

Têm-se tentado identificar alguns marcadores biológicos de *stress*, tais como os níveis de cortisol salivar, urinário ou sérico, outras hormonas como catecolaminas ou adrenocorticotrofina ou então alterações da tensão arterial, da frequência cardíaca, ou da acomodação visual (HENNINGSEN et al., 1992). Os vários tipos de *stress* e a sua duração podem influenciar de modos distintos alguns desses indicadores biológicos, sendo muitas daquelas respostas transitórias e com grandes flutuações causadas pelos ritmos biológicos.

Os níveis de Ig A salivar também têm sido estudados com o mesmo propósito, apresentando contudo algumas divergências que podem relacionar-se com o tipo (e a duração) do *stress* relacionado com o trabalho ou com problemas metodológicos (por exemplo, títulos não corrigidos para as taxas de fluxo salivar ou para a concentração de proteínas). Por exemplo, Henningsen e colaboradores encontraram, em 40 enfermeiros com níveis reduzidos de *stress*, títulos mais baixos de Ig A salivar (HENNINGSEN et al., 1992). Por sua vez, Yang e colaboradores avaliaram



o nível de *stress* percebido em 132 enfermeiros de serviços de urgência e de enfermarias e encontraram um nível de *stress* mais elevado nos primeiros. O nível de *stress* estava inversamente relacionado com a taxa de secreção de IgA salivar e de lisozima (YANG et al. 2002).

Tal como foi referido no capítulo 7.7, e apesar de algumas dificuldades metodológicas, diversas revisões bibliográficas sugerem uma associação entre o aumento do nível de Ig A salivar e a exposição a factores indutores de *stress* de curta duração (BOOTH, 2000; BOSCH et al., 2002; SEGERSTROM, MILLER, 2004), enquanto que parece ocorrer uma diminuição do nível de Ig A associada aos factores indutores de *stress* de longa duração ou ao *stress* crónico (BOOTH, 2000; BOSCH et al., 2002; HERBERT, COHEN, 1993).

Alguns parâmetros da inflamação, tais como o nível sérico de fibrinogénio, também têm sido propostos como indicadores biológicos do *stress* relacionado com o trabalho (CLAYS et al., 2005).

Clays e colaboradores avaliaram, em 892 homens sem doença cardiovascular, a associação entre as dimensões do *stress* relacionado com o trabalho a partir do modelo *exigências–controlo–suporte* e alguns marcadores da inflamação e de infecção (CLAYS et al., 2005). Esses autores encontraram uma associação negativa entre o controlo no trabalho e o nível de fibrinogénio no sangue, mas não encontraram relação entre a IL₆ ou a PCR e o *stress* no trabalho (CLAYS et al., 2005).

Os resultados daquele estudo relativamente à IL₆ divergem dos resultados do estudo prospectivo de Kiecolt-Glaser e colaboradores já referido em capítulo



anterior, o qual foi realizado com indivíduos idosos prestadores de cuidados a esposos com demência. De facto, esses autores encontraram um aumento quatro vezes superior da IL₆ ao longo de seis anos nos indivíduos idosos prestadores de cuidados a esposos com demência comparativamente ao grupo controlo (KIECOLT-GLASER et al., 2003). Possíveis explicações para estas divergências poderão relacionar-se, entre outras, com a intensidade do *stress* crónico vivenciado ou ainda com as características das populações estudadas.

Os astronautas experienciam diversos *stressores* aquando da preparação do voo, durante o voo e imediatamente após aterrar. Estes *stressores* poderão estar associados a diversas modificações neuroendócrinas as quais, por sua vez, são passíveis de originar alterações de parâmetros imunitários, nomeadamente de parâmetros relacionados com a reactivação de vírus latentes.

Têm sido realizados alguns estudos em astronautas (MEHTA et al., 2000, citados por PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007; PIERSON et al., 2005 citados por PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007) com o principal objectivo de avaliar a associação entre *stress* de duração variável e a reactivação de vírus latentes como o *Vírus Epstein-Barr* (VEB), o *Citomegalovírus* (CMV) e o *Vírus Varicela Zoster* (VZV).

Tal como noutros estudos que avaliaram alterações imunitárias em populações expostas a *stress* relacionado com o trabalho, existem algumas inconsistências nos resultados, possivelmente relacionadas com questões metodológicas (por exemplo, estes estudos são habitualmente realizados com populações, ou amostras, de dimensões muito reduzidas).

Um outro estudo realizado em astronautas detectou, relativamente ao grupo controlo,



um aumento significativo do número de cópias do ADN (Ácido DesoxirriboNucleico) do vírus EBV durante um voo espacial comparativamente ao período anterior e posterior ao voo (PIERSON et al., 2005 citados por PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007).

Os mesmos autores determinaram também o título de ac. VCA (*Vírus capside antigen*) nos exames médicos anuais, dez dias antes de descolar, três horas após descolar e três dias depois de aterrar. Sendo que todos os astronautas eram seropositivos para o VEB, foram encontradas elevações dos títulos de ac. VCA (*Vírus capside antigen*) dez dias antes de descolar comparativamente aos títulos basais dos mesmos anticorpos determinados nos exames médicos anuais (PIERSON et al., 2005 citados por PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007). Por sua vez, os títulos de ac. EBNA (*EBV nuclear antigen*) antes e após aterrar eram inferiores aos basais. Assim, o aumento do número de cópias ADN-EBV e de ac. VCA são indicativos de replicação viral antes, durante e depois do voo enquanto que a redução de ac. EBNA parece reflectir diminuição da imunidade celular contra o EBV.

Ainda em astronautas, a detecção de ADN do vírus CMV, antes e depois do voo, foi significativamente superior relativamente aos controlos e, naqueles, os ac CMV estavam também aumentados (MEHTA et al., 2000, citados por PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007).

O *Vírus Varicela Zoster* (VVZ), tal como o EBV e o CMV, pode reactivar durante os voos espaciais, reactivação esta associada ao *stress* de alguns dias de duração ou a factores ambientais associados a voos espaciais. Em seis astronautas foram encontrados títulos de Imunoglobulina G (Ig G) VVZ significativamente superiores aos níveis encontrados nos quatro controlos (PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007).



Assim, o EBV, o CMV e o VVZ parecem poder reactivar em astronautas sujeitos ao *stress* do voo espacial, pois foi detectado ADN viral na saliva (EBV e VVZ) ou na urina (CMV) além de aumento dos anticorpos específicos. A reactivação do EBV ocorreu antes, durante e após o voo, apresentando um pico durante o voo. A reactivação do CMV também surgiu nas três fases da missão, enquanto que o VVZ reactivou durante a fase do voo, estendendo-se no período após voo. Apesar das reactivações terem sido assintomáticas, é possível que as alterações imunitárias possam agravar em voos mais prolongados, podendo apresentar, deste modo e eventualmente, significado clínico (PIERSON, MEHTA, STOWE, 2007).

Os profissionais de saúde encontram-se expostos a múltiplos factores indutores de reacções de *stress*, relacionados com as condições de trabalho, mas também de natureza sócio-emocional, inerentes à própria actividade.

Entre as consequências do *stress* crónico, encontram-se os possíveis efeitos sobre a resposta à vacinação. Um estudo português por nós efectuado, realizado em 136 enfermeiros saudáveis com uma idade que lhes permitia estar no mercado de trabalho, estudou a associação entre a presença de *stress* crónico em enfermeiros e a resposta imunitária à vacina contra a gripe, avaliada um mês e seis meses após a administração dessa vacina (LEITE, 2009).

Naquele estudo (LEITE, 2009), não se encontrou uma associação negativa, ao nível de significância de 5%, entre a presença de *stress* crónico e a resposta à vacina contra a gripe para nenhuma das estirpes consideradas isoladamente ou em conjunto, avaliada pela taxa de indivíduos que apresentaram um aumento, ao fim de um mês, de pelo menos quatro vezes os títulos de anticorpos antes da vacinação. No entanto, encontrou-se uma maior proporção de indivíduos com *stress* crónico no grupo de

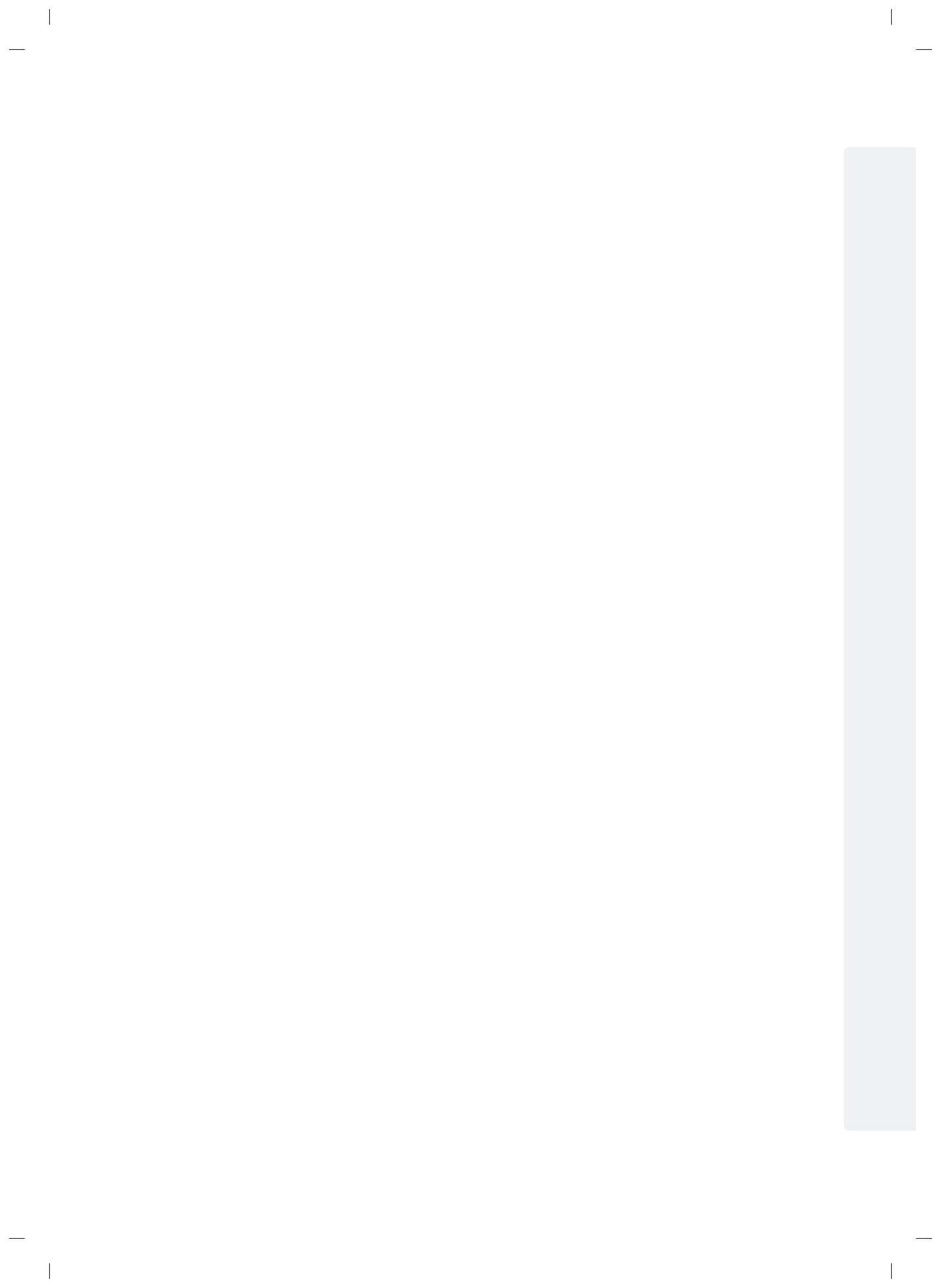


participantes em que ocorreu uma diminuição do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina AH₁ (ac. AH₁) aos seis meses após a vacinação, quando comparado com o respectivo grupo controlo, que mantiveram o mesmo título de ac. AH₁ um e seis meses após a vacinação.

No mesmo estudo, aquela associação negativa foi encontrada quando se mediu o *stress* usando a entrevista ou o questionário *General Health Questionnaire* (GHQ), mas não quando se usou o questionário da exaustão emocional do *Maslach Burnout Inventory* (MBI). Esta diferença nos resultados poderá ser devida ao facto dos dois primeiros métodos identificarem a presença de *stress* independentemente da sua origem (como um todo) e o último detectar predominantemente a exaustão emocional relacionada com a actividade profissional (LEITE, 2009).

É, conseqüentemente, ainda muito incompleto o conjunto de conhecimentos das relações entre o trabalho, as reacções de *stress* “relacionadas” com o trabalho e a resposta imunitária na perspectiva da adversidade desses efeitos. Trata-se de relações, por certo muito complexas que, para além do desafio que colocam à investigação científica em tal domínio, perspectivam formas também mais complexas de inter-relações entre factores profissionais de risco e a saúde/doença. Dito de outra forma, as relações entre o trabalho e a saúde/doença estão muito para além da perspectiva tradicional de circunscrever tais interacções aos acidentes de trabalho e às doenças profissionais.

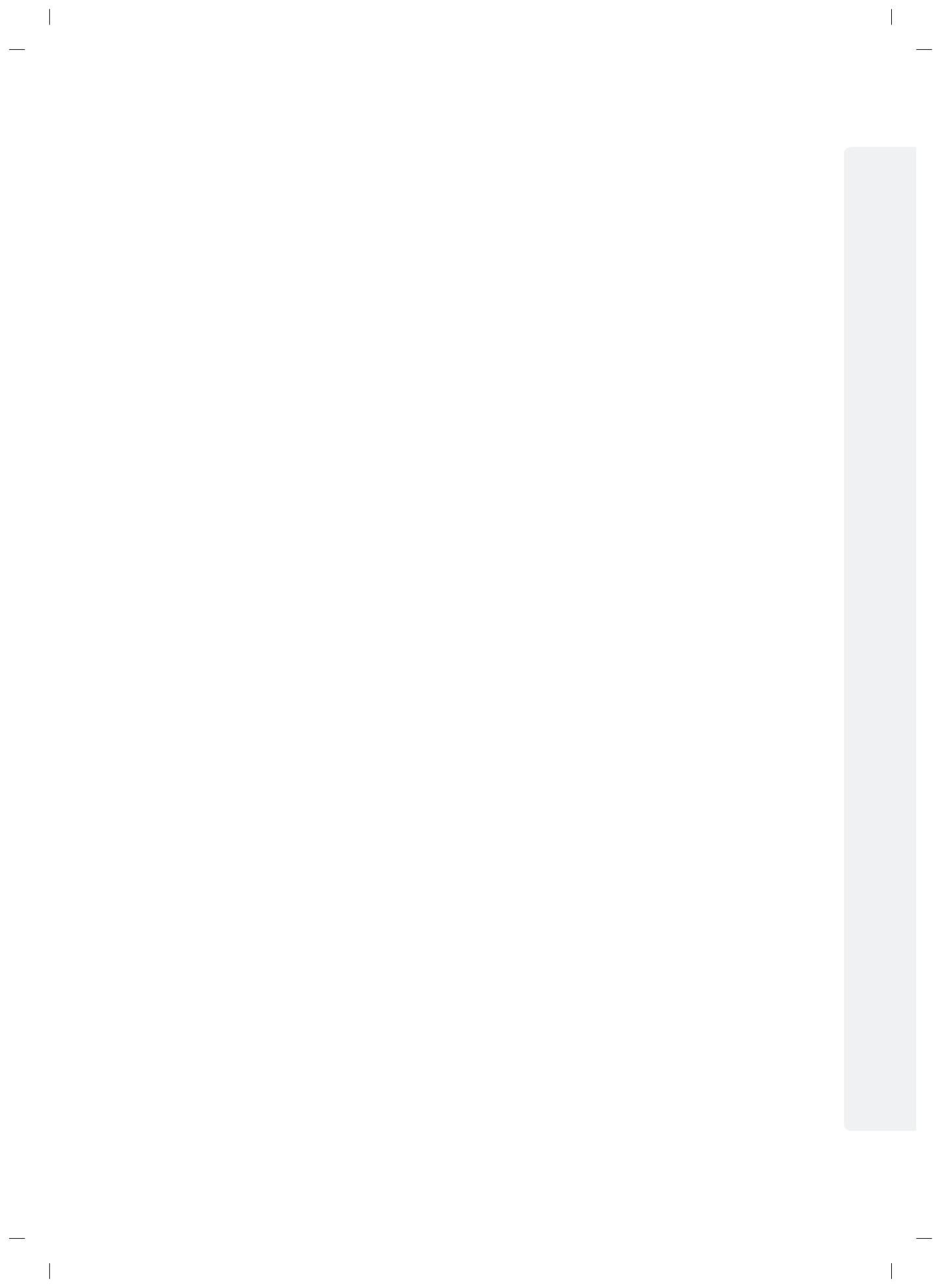
A avaliação e gestão de riscos profissionais devem, conseqüentemente, ser baseadas na avaliação individual dos riscos profissionais (“*individual risk assessment*”), se a perspectiva da sua intervenção se centrar na protecção da saúde de quem trabalha (UVA, 2010).





09

Conclusões e perspectivas futuras





↓ 9.1. Conclusões

Na prática clínica diária, e de uma forma meramente empírica, o estabelecimento de uma relação entre o aparecimento (ou evolução) de problemas orgânicos e determinados estados psicológicos, é muitas vezes colocado.

A ideia segundo a qual os factores psicológicos possam modificar a resposta imunitária tem encontrado, nas últimas décadas, algum suporte a nível anátomo-fisiológico. De facto, na actualidade, já não se questiona acerca da existência de mediadores e de receptores partilhados entre o sistema nervoso e o sistema imunitário. Mantém-se todavia um considerável grau de incerteza sobre essas inter-relações, na saúde e na doença, o que constitui um permanente desafio da criação de mais conhecimentos sobre aquele “diálogo”.

De facto, o estado actual do conhecimento científico apoia fortemente a hipótese de que o *stress*, caracterizado de várias formas, afecte o sistema imunitário, através da medição de alguns parâmetros imunológicos. De acordo com os resultados de alguns estudos e meta-análises que foram apresentadas ao longo deste livro, além dos efeitos na resposta imunitária celular, o *stress* parece também poder influenciar a imunidade natural e também a resposta imunitária humoral.

Tal demonstração constitui uma área de uma enorme importância para a saúde dos trabalhadores, nomeadamente pela relação que os factores psicológicos possam exercer sobre o sistema imunitário. Dessa forma, o investimento na prevenção do *stress*, e nomeadamente do *stress* relacionado com o trabalho, e no desenvolvimento de acções de gestão do *stress* tornam-se ainda mais urgentes.

Infelizmente para nós, não se possui, até ao momento, nenhum “parâmetro biológico único e objectivo” para definir o *stress*. Apenas se conhecem alguns aspectos



fisiológicos e endocrinológicos, muito complexos, que se poderão relacionar com eventuais efeitos na resposta imunitária.

De facto, se o *stress* pode influenciar a forma como uma qualquer pessoa responde a uma vacina, até que ponto poderá influenciar, por exemplo, a resposta imunológica a estímulos patogénicos? Tal poderá corresponder a situações em que o ambiente de trabalho, de forma indirecta, poderá influenciar negativamente (no caso do *stress* relacionado com o trabalho) a morbimortalidade em consequência da majoração do risco, por diminuição e modificação da resposta imunitária.

Por outro lado, o sistema imunitário é um sistema dinâmico, pelo que alterações de alguns parâmetros imunitários poderão não ter qualquer repercussão na saúde de um indivíduo. A complexidade daquelas relações, e ainda a dificuldade em medir as mesmas, tornam este campo de investigação aliciante.

Independentemente da insuficiência de conhecimento das influências nos diversos sistemas biológicos, tudo leva a crer que as alterações imunitárias provocadas pelo *stress*, incluindo o relacionado com o trabalho, não são boas para a saúde pelo que se deverão desenvolver maiores esforços para uma melhor gestão do *stress*, também no mundo empresarial.



↓ 9.2. Perspectivas futuras

Um dos maiores problemas nesta área de investigação relaciona-se com questões metodológicas. Será desejável a realização de estudos longitudinais, com amostras aleatórias e de dimensões adequadas, para que se possa controlar melhor potenciais interferências de outras variáveis, e detectar outras possíveis relações entre *stress* e resposta imunitária.

A dificuldade na conceptualização da variável *stress*, e sobretudo na sua medição, tem sido responsável por avaliações muito distintas da variável independente. A exposição a um factor indutor de stress muito intenso, o qual se associa à presença de *stress* crónico para a maioria dos indivíduos, parece ser a forma de medir o *stress* que tem fornecido resultados mais consistentes no estudo das relações *stress*/imunidade.

Contudo, o *stress* como estado psicológico depende de múltiplos factores circunstanciais, variando em cada instante em função das avaliações que cada indivíduo faz de determinadas situações e também dos recursos que possui para lidar com as mesmas. Deste modo considera-se muito importante uma maior atenção ao estudo dessa variável.

O mesmo se passa em relação ao *stress* relacionado com o trabalho. Apesar da existência de condições mais ou menos adversas do ambiente de trabalho sobre o indivíduo, a avaliação que este faz da situação e dos recursos que tem para lidar com as mesmas serão determinantes para as respostas fisiológicas associadas ao estado de *stress* e, possivelmente, também para as repercussões no sistema imunitário. Aquelas respostas fisiológicas parecem ser extremamente complexas e variadas entre indivíduos. Contudo, uma vez que se pressupõe que as variações bioquímicas



poderão ser mediadores da influência do *stress* na resposta imunitária à vacinação, apesar da sua complexidade, elas deverão continuar a merecer a atenção dos investigadores, não apenas em relação aos níveis séricos do cortisol, mas também de outras hormonas envolvidas no processo de *stress*.

Outro aspecto pertinente a investigar relaciona-se com a janela de oportunidade relativamente à qual o *stress* poderá exercer a sua influência na resposta imunitária. O tempo e a intensidade daquele também necessitam de ser melhor definidos, nomeadamente nas suas inter-relações com o sistema imunitário.

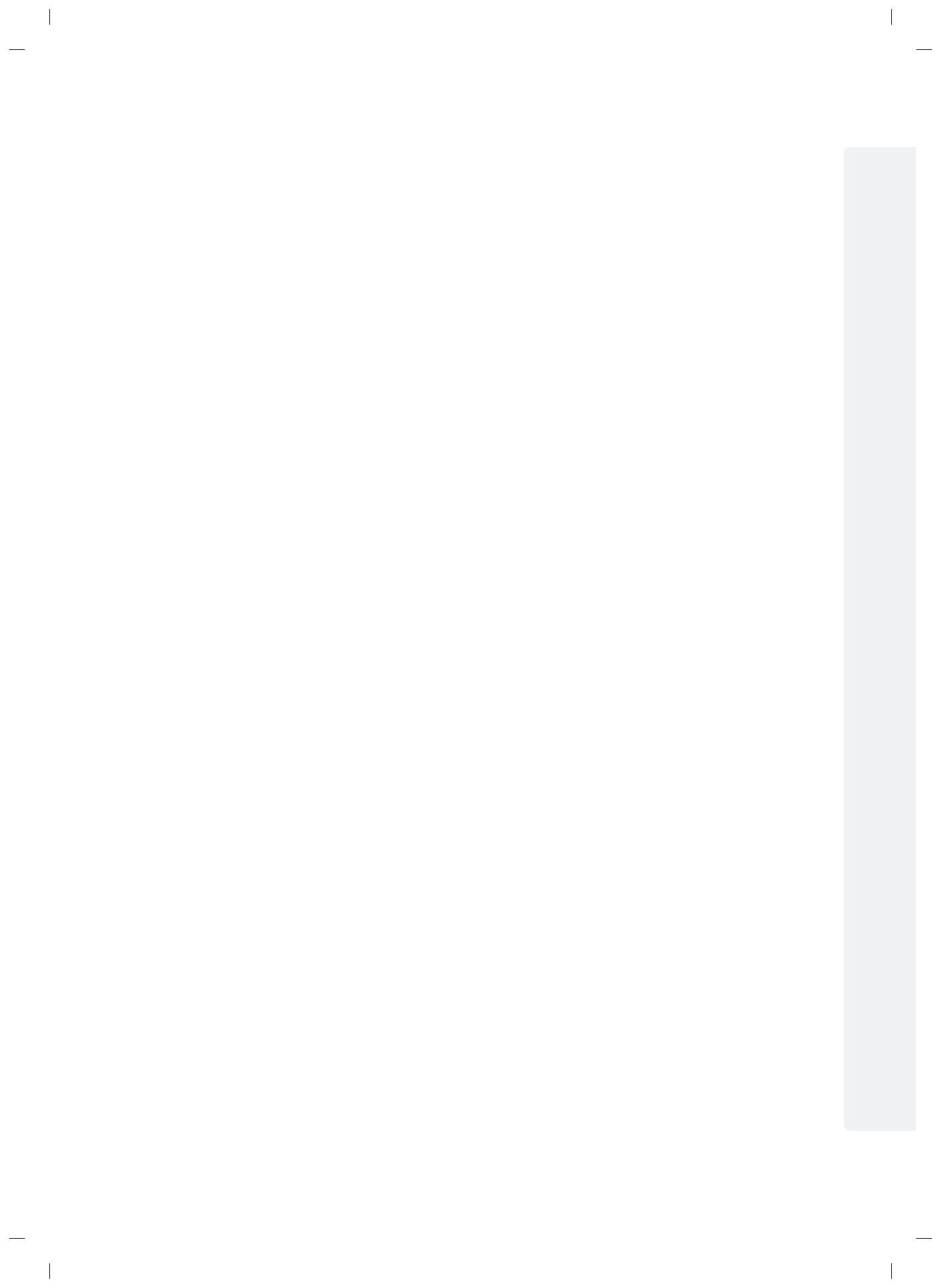
Por sua vez, existe já alguma investigação acerca dos aspectos psicológicos positivos e da sua repercussão na imunidade e na própria saúde, apesar das inúmeras limitações metodológicas. Este campo poderia ser igualmente de enorme interesse na área da medicina preventiva.

Perante a evidência existente da presença de receptores partilhados entre o sistema nervoso central e o sistema imunitário, um outro campo de investigação, não menos interessante, relaciona-se com o estudo da influência do sistema imunitário sobre o sistema nervoso e as implicações possíveis em determinadas patologias, ditas predominantemente do sistema imunitário.

Colocam-se portanto inúmeras questões que se constituem como importantes oportunidades de investigação no seguimento de estudos pioneiros, por exemplo, entre os *stressores* e as alergias, como é o caso da asma, ou a reactivação de vírus latentes. Factores profissionais e extra-profissionais poderão estar implicados nessas complexas interdependências, exigindo-se maior empenho na gestão



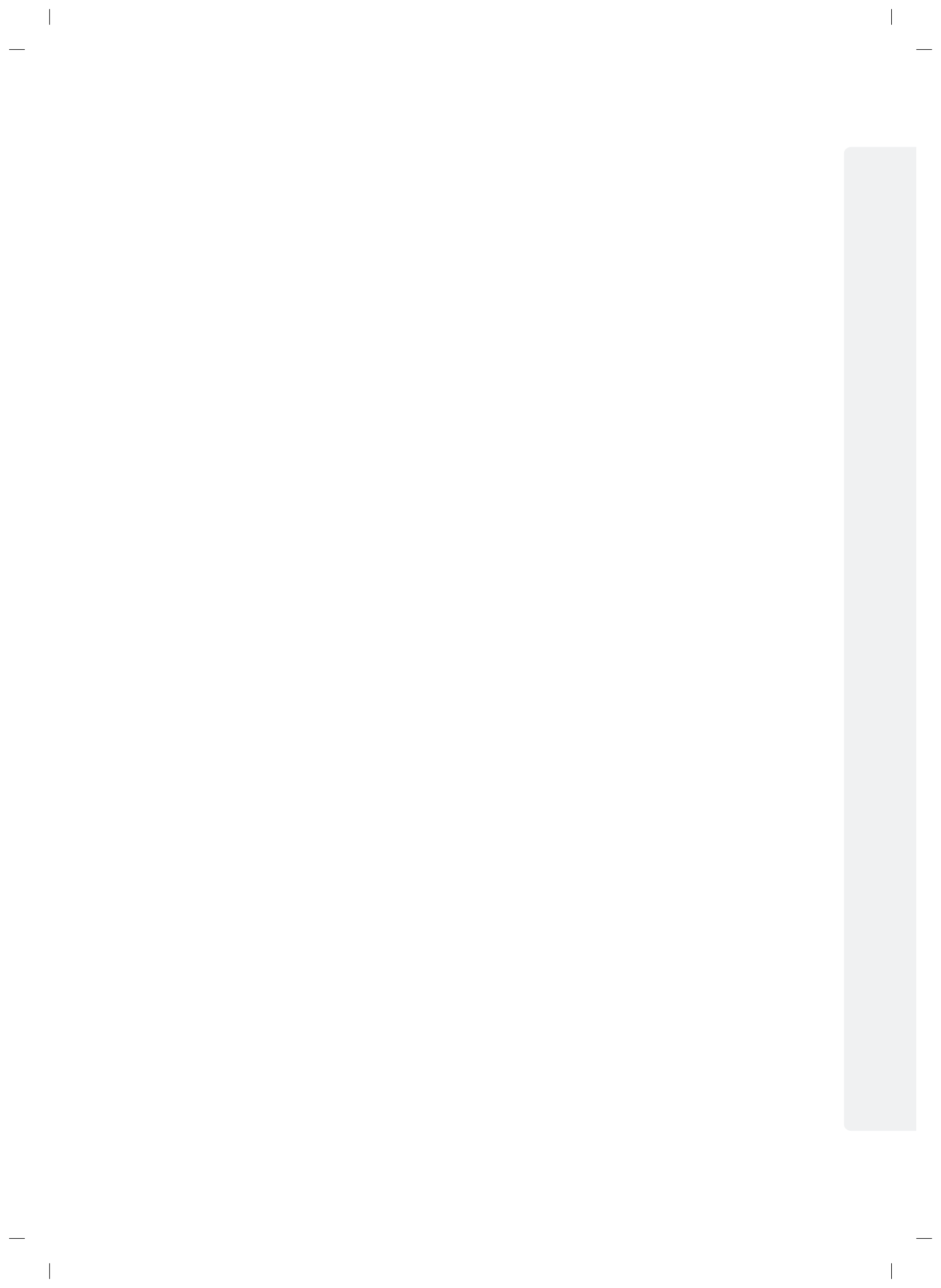
desses riscos, designadamente em contexto organizacional.





10

Bibliografia





ADER, R.; COHEN, N.; FELTEN, D. – Psychoneuroimmunology : interactions between the nervous system and the immune system. **The Lancet**. 345 : 8942 (1995). 99 – 103.

ADER, R. – Psychoneuroimmunology. 4th ed. San Diego : Elsevier Academic Press, 2007.

ANDERSEN, B. et al. – Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**. 90 (2002) 30 – 36.

ANSTEAD M. I. et al. – Variability of peripheral blood lymphocyte beta-2 adrenergic receptor density in humans. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 157 : 3 (1998) 990 – 992.

ARAGONA, M. et al. – Lymphocyte number and stress parameter modifications in untreated breast cancer patients with depressive mood and previous life stress. **Journal of Experimental Therapeutics and Oncology**. 1 : 6 (1996) 354 – 360.

BAKER, D.; KARASECK, R. – Stress. In LEVY, B.; WEGMAN, D. ed. lit. – Occupational health : recognizing and preventing work-related disease and injury. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 419-436.

BARGELLINI, A. et al. – Relation between immune variables and burnout in a sample of physicians. **Occupational & Environmental Medicine**. 57 : 7 (2000) 453 – 457.

BJONTORP, P.; ROSMOND, R. – The metabolic syndrome : a neuroendocrine disorder? **British Journal of Nutrition**. 83:1 (2000) S49 - S57.

BOOTH, R.J. – Antibody response. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. 206 - 211.

BORELLA, P. et al. – Emotional stability, anxiety and natural killer activity under examination stress. **Psychoneuroendocrinology**. 24 : 6 (1999) 613 – 627.

BOSCH, J. A. et al. – Stress and secretory immunity. **International Review of Neurobiology**. 52 (2002) 213 – 253.

BOWER, J. E. et al. – Cognitive processing, discovery of meaning, CD₄ decline and AIDS related mortality among bereaved HIV-seropositive men. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**. 66 : 6 (1998) 979 – 986.

BOYCE, W.T. et al. - Adrenocortical and behavioural predictors of immune responses to starting school. **Pediatric Research**. 38 (1995) 1009 - 1017.

BURKE, R. J. – Restructuring stressors and perceived hospital effectiveness. **Canadian Journal of Nursing Leadership**. 14 : 2 (2001) 4 - 5.

BURMESTER, G.; PEZZUTTO, A. – Fundamental principles. In BURMESTER, G., PEZZUTTO, A. - Color atlas of immunology. New York : Thieme, 2003. 1 – 75.



BURNS, V. E. et al. - Perceived stress and psychological well-being are associated with antibody status after meningitis C conjugate vaccination. **Psychosomatic Medicine**. 64: 6 (2002a) 963 - 970.

BURNS, V. E. et al. - Stress, coping and hepatitis B antibody status. **Psychosomatic Medicine**. 64 : 2 (2002b) 287 - 293.

BURNS, V. E. et al. - Psychological stress, cortisol and antibody response to influenza vaccination in a young, healthy cohort. **Brain Behaviour and Immunity**. 16 (2002c) 173.

BURNS, V. E. et al. - Life events, perceived stress and antibody response to influenza vaccination in young healthy adults. **Journal of Psychosomatic Research**. 55 : 6 (2003a) 569 - 572.

BURNS, V. E. et al. - Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. **Vaccine**. 21 : 19-20 (2003b) 2523 - 2534.

BURNS, V. E. - Stress and antibody response to vaccination: implications of animal studies for human clinical research. **Expert Review of Vaccines**. 3 : 2 (2004) 141 - 149.

CALDER, P. C. - n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. **Annals of Nutrition & Metabolism**. 41 : 4 (1997) 203 - 234.

CALHOUN, G. L. - Hospitals are high-stress employers. **Hospitals**. 54 : 12 (1980) 171 - 176.

CLAUSSEN, B.; BJORNDAAL, A.; HJORT, P. F. - Health and reemployment in a two year follow up of long term unemployed. **Journal of Epidemiology and Community Health**. 47 : 1 (1993) 14 - 18.

CLAYS, E. et al. - Associations between dimensions of job stress and biomarkers of inflammation and infection. **Journal of Occupational and Environmental Medicine** 47 (2005) 878 - 883.

COHEN, F. et al. - Persistent stress as a predictor of genital herpes recurrence. **Archives in Internal Medicine**. 159 : 20 (1999) 2430 - 2436.

COHEN, M. et al. - Increased emotional distress in daughters of breast cancer patients is associated with decreased natural cytotoxic activity, elevated levels of stress hormones and decreased secretion of th1 cytokines. **International Journal of Cancer**. 100 (2002) 347 - 354.

COHEN, S.; HERBERT, T. B. - Health psychology : psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. **Annual Review of Psychology**. 47 (1996) 113 - 142.

COHEN, N.; KINNEY, K. S. - Exploring the phylogenetic history of Neural-Immune system interactions : an update. In ADER, R. - Psychoneuroimmunology. London : Elsevier Academic Press, 2007. 1-38.

COHEN, S.; MILLER, G. E.; RABIN, B. S. - Psychological stress and antibody response to immunization: a critical review of the human literature. **Psychosomatic Medicine**. 63: 1 (2001) 7 - 18.



COHEN, S.; TYRRELL, D.; SMITH, A. – Psychological stress and susceptibility to the common cold. **New England Journal of Medicine**. 325: 9 (1991) 606 – 612.

COOPER, C. L.; LIUKKONEN, P.; CARTWRIGHT, S. – Stress prevention in the workplace. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1996.

COSTANTINI, A. et al. – Relationship between hardiness and risk of burnout in a sample of 92 nurses working in Oncology and AIDS wards. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 66 : 2 (1997) 78 – 82.

COX, T.; GRIFFITHS, A.; RIAL-GONZÁLEZ, E. – Research on work-related stress. Bilbao : European Agency for Safety and Health at Work. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, 2000. 1- 267.

DHABHAR, F. S. – Stress-induced augmentation of immune function : the role of stress hormones, leukocyte trafficking and cytokines. **Brain, Behaviour and Immunity**. 16 (2002) 785 – 798.

DHABHAR, F. S., McEWEN, B. S. – Bi-directional effects of stress on immune function: possible explanations for salubrious as well as harmful effects. In ADER, R., ed. lit. – Psychoneuroimmunology, 4th ed. Oxford : Elsevier Academic Press, 2007. 723 – 760.

DOBASHI, H. et al. – Growth hormone restores glucocorticoid-induced T cell suppression. **The FASEB Journal**. 15 : 10 (2001) 1861 – 1863.

DUIJTS, S. F. A.; ZEEGERS, M. P. A.; BORNE, B. V. – The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. **International Journal of Cancer**. 107 (2003) 1023 – 1029.

EBRECHT, M. et al. – Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. **Psychoneuroendocrinology**. 29 : 6 (2004) 798 – 809.

EDWARDS, K. M. – Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. **Brain, Behaviour and Immunity**. 20 (2006) 159 – 168.

ELENKOV, I. J. et al. - The sympathetic nerve: an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. **Pharmacological Reviews**. 52 : 4 (2000) 595 – 638.

ELENKOV, I. J. – Systemic stress-induced TH2 shift and its clinical implications. In CLOW, A. ; HUCKLEBRIDGE, F. - Neurobiology of the immune system. San Diego : Elsevier Science, 2002. 163 – 186.

ENDRESEN, I. M. et al. – Brief uncontrollable stress and psychological parameters influence human plasma concentrations of Ig M and complement component C3. **Behavioral Medicine**. 17 : 4 (1992) 167 – 172.

ESTERLING, B. A. et al. – Chronic stress, social support and persistent alterations in the natural killer cell response to cytokines in older adults. **Health Psychology**. 13 : 4 (1994) 291 – 298.



EUROPEAN COMMISSION – Guidance on work-related stress “Spice of life – or Kiss of Death?”. Luxembourg: EU – Directorate-General for Employment and Social Affairs, 1999.

EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK – Work-related stress. [Em linha]. **Factsheet 22** (2002). [Consult. 2010-06-04]. Disponível em <http://osha.europa.eu/en/publications/factsheets/22/view>.

EVANOFF, B.A.; ROSENSTOCK, L. – Psychophysiologic stressors and work organization. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M. R. – Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1994. 717 - 728.

EWEN, B. S. et al. – The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. **Brain Research Reviews**. 23 (1997) 79 – 133.

FIELDER, N.F.; CACCAPPOLO, E. – Psychiatric disorders. In LEVY, B. S.; WEGMAN, D. H. – Occupational health : recognizing and preventing work-related disease and injury. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 579 - 587.

FIRTH, H.; BRITTON, P. G. – Burnout, absence and turnover amongst British nurse staff. **Journal of Occupational Psychology**. 62 : 1 (1989) 73 – 93.

FLEISHER, T. A.; GRACY, D. G. – Diagnostic immunology. In LAWLOR, G. J., FISCHER, T. J.; ADELMAN, D. C. - Manual of allergy and immunology. Boston: Little, Brown and Company, 1995. 446 – 459.

FOLKMAN, S.; LAZARUS, R. – Stress processes and depressive symptomatology. **Journal of Abnormal Psychology**. 95 : 2 (1986) 107 – 113.

FRANCE. INRS – Le stress au travail. [Em linha]. Paris: Institut National de Recherche et de Sécurité, 2005. [Consult. 09-05-2006]. Disponível em [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Dossier%20Stress/\\$File/Visu.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Dossier%20Stress/$File/Visu.html).

FRASQUILHO, M. A. – Medicina, uma jornada de 24 horas? : Stress e burnout em médicos: prevenção e tratamento. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 23 : 2 (2005) 89 – 98.

GARG, B.A.A. et al. – Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. **Archives of Dermatology**. 137 : 1 (2001) 53 – 59.

GLASER, R. et al. – Stress, loneliness and changes in herpes virus latency. **Journal of Behavioral Medicine**. 8 : 3 (1985) 249 – 260.

GLASER, R. et al. – Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. **Behavioral Neurosciences**. 100 : 5 (1986) 675 – 678.

GLASER, R. et al. – Stress-related activation of Epstein Barr virus. **Brain, Behavior and Immunity**. 5 : 2 (1991) 219 – 232.



GLASER, R. et al. – Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. **Psychosomatic Medicine**. 54 : 1 (1992) 22 - 29.

GLASER, R. et al. – The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 840 (1998) 649 - 655.

GLASER, R. et al. – Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. **Archives of General Psychiatry**. 56 : 5 (1999) 450 - 456.

GLASER, R. et al. – Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. **Psychosomatic Medicine**. 62 (2000) 804 - 807.

GLASER, R. et al. – Evidence for a shift in the Th1 to Th2 cytokine response associated with chronic stress and aging. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**. 56 (2001) M477 - M482.

GLASER, R. et al. – Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after virus vaccination in older adults. **Archives of General Psychiatry**. 60 : 10 (2003) 1009 - 1014.

GLASER, R.; KIECOLT-GLASER, J. – Stress damages immune system and health. **Discovery Medicine**. 5 : 26 (2005) 165 - 169.

GLASER, R. – Stress and immunity. In ADER, R., ed. lit. – Psychoneuroimmunology. 4th ed. San Diego : Elsevier Academic Press, 2007.

GRAY-TOFT, P. A.; ANDERSON, J. G. – Stress among hospital nurses staff: its causes and effects. **Social Sciences & Medicine - Part A**. 15 : 5 (1981) 639 - 647.

GRAZIANI, P.; SWENDSEN, J. – O stress : emoções e estratégias de adaptação. Lisboa : Climepsi Editores, 2007. 1 - 135.

GUCHT, V. D.; FISCHLER, B.; DEMANET, C., 1999 – Immune dysfunction associated with chronic professional stress in nurses. **Psychiatry Research**. 85 : 1 (1999) 105 - 111.

HENNINGSEN, G. M. et al. – Measurement of salivary immunoglobulin A as an immunologic biomarker of job stress. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**. 18 : 2 (1992) 133 - 136.

HERBERT, J. – Psychological and physiological aspects of stress. In FIRTH-COZENS, J.; PAYNE, R. - Stress in health professionals. Chichester : John Wiley & Sons, 1999. 43 - 62.

HERBERT, T. B.; COHEN, S. – Stress and immunity in humans : a meta-analytic review. **Psychosomatic Medicine**. 55 (1993) 364 - 379.

HESPANHOL, A.P. – "Stress" no dia a dia do Clínico Geral : um estudo piloto. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. 11 (1994) 20 - 48.



HESPANHOL, A. – Burnout e stress ocupacional. **Revista Portuguesa de Psicossomática**. 7 : 1-2 (2005) 153 – 162.

HOLLAND, P.J. – Psychiatric aspects of occupational medicine. In McCUNNEY, R. J.; ACOEM – A practical approach to occupational and environmental medicine. 2nd ed. Washington, DC : Library of Congress, 1994. 275 - 278.

HOLMES, T., H.; RAHE, R. H. – The social readjustment rating scale. **Journal of Psychosomatic Research**. 11 : 2 (1967) 213 – 218.

INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE – NP 405-1 : 1994 : informação e documentação: referências bibliográficas: documentos impressos. Lisboa : Instituto Português da Qualidade, 1995.

INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE – NP 405-4 : 2001 : informação e documentação: referências bibliográficas: documentos electrónicos. Lisboa : Instituto Português da Qualidade, 2001.

JABAAIJ, L. et al. – Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose r DNA hepatitis B vaccine. **Journal of Psychosomatic Research**. 37 : 4 (1993) 361 - 369.

JABAAIJ, L. et al. – Modulation of immune response to r DNA hepatitis B vaccination by psychological stress. **Journal of Psychosomatic Research**. 41 : 2 (1996) 129-37.

JACOBS, R. et al. – Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients differ from healthy controls in their cytokine pattern after stress exposure. **Rheumatology**. 40 : 8 (2001) 868 - 875.

KADOWAKI, N. et al. – Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. **The Journal of Experimental Medicine**. 194 : 6 (2001) 863 – 869.

KANG, D. H. et al. – Immune responses to final exams in healthy and asthmatic adolescents. **Nursing Research**. 46 : 1 (1997) 12 – 19.

KARASEK, R. – Demand/control model : a social, emotional, and physiological approach to stress risk and active behaviour development. In ILO - Encyclopedia of occupational health and safety. 4th ed. Vol. II. Geneva : ILO, 1998. 34.6-34.14.

KELLER, S. E. et al. – Stress, depression, immunity and health. In GOODKIN, M. D. ; VISSER, A. P. - Psychoneuroimmunology. Washington, DC : American Psychiatric Press, 2000. 1 – 26.

KIECOLT-GLASER, J. K.; GLASER, R. – Methodological issues in behavioural immunology research with humans. **Brain, Behaviour and Immunity**. 2 : 1 (1988) 67 – 78.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer`s disease victims. **Psychosomatic Medicine**. 49 : 5 (1987a) 523 – 535.



KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Marital quality, marital disruption and immune function. **Psychosomatic Medicine**. 49 : 1 (1987b) 13 – 34.

KIECOLT-GLASER, J. K. ; MARUCHA, P. T. – Slowing of wound healing by psychological stress. **The Lancet**. 346 : 8984 (1995) 1194 – 1196.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 93 : 7 (1996) 3043 - 3047.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Marital stress: immunologic, neuroendocrine and autonomic correlates. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 840 (1998) 656 – 663.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. **Psychosomatic Medicine**. 64 : 1 (2002) 15 – 28.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Acute psychological stressors and short-term immune changes: what, why for whom and to what extent? **Psychosomatic Medicine**. 54 : 6 (1992) 680 – 685.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL₆. [Em linha]. [Consult. 05/12/2003] Disponível em <http://www.pnas.org/cgi/oi/10.1073/pnas.1531903100>.

KIECOLT-GLASER, J. K.; GLASER, R. – Methodological issues in behavioural immunology research with humans. **Brain, Behaviour and Immunity**. 2 : 1 (1988) 67 - 78.

KIVIMAKI, M. et al. – Stresse no trabalho e risco de mortalidade cardiovascular: estudo prospectivo de coorte de empregados da indústria. **British Medical Journal** (Edição em língua portuguesa) XII (Fevereiro de 2003) 67.

KLEIJ, H. P.; BIENESTOCK, J. – Significance of sensory neuropeptides and the immune response. In ADER, R. – Psychoneuroimmunology. London : Elsevier Academic Press, 2007. 97 – 129.

KLIMES, I. – The impact of HIV infection on health care staff and other carers. **International Review of Psychiatry**. 3 (1991) 429 – 438.

LARSON, M. R.; TREANOR, J. J.; ADER, R. – Psychosocial influences on responses to reduced and full-dose trivalent inactivated vaccine. **Psychosomatic Medicine**. 64 (2002) 113.

LEITE, E. S. – Contributo para o estudo da influência do stress na resposta imunitária à vacina contra a gripe em profissionais de saúde. Escola Nacional de Saúde pública da Universidade Nova de Lisboa, 2009. Dissertação de Doutoramento em Saúde Pública na Especialidade de Saúde Ocupacional. 2009. 1 – 369.

LEITE, E. S.; UVA, A. S. – Stress relacionado com o trabalho. **Saúde e Trabalho**. 6 (2007) 25 – 42.

LEITE, E. ; UVA, A. S. - Stress crónico e resposta imunitária à vacinação. **Saúde e Trabalho**. 7 (2009) 89 – 107.



LETONTURIER, P. – Guia prático de imunologia geral. Lisboa : Climepsi, 2004. 1 – 223.

LINN, B.; LINN, M.; JENSEN, J. - Anxiety and immune responsiveness. **Psychological Reports**. 49 : 3 (1981) 969 – 970.

LUNDBERG, U. – Workplace stress. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. 684 – 692.

LUNDBERG, U.; HELLSTROM, B. – Workload and morning salivary cortisol in women. **Work & Stress**. 16:4 (2002) 356 – 363.

LUTGENDORF, S. K. et al. – Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. **Cancer**. 95 (2002) 808 – 815.

LUTGENDORF, S. K.; COSTANZO, E. S.; SIEGEL, S. D. – Psychological influences in oncology : an expanded model of biobehavioral mechanisms. In ADER, R. - Psychoneuroimmunology. Oxford : Elsevier, 2007. 869 – 895.

MARSHALL, G. D. et al. – Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. **Brain, Behavior and Immunity**. 12 : 4 (1998) 297 – 307.

MARSHALL, G. D.; ROY, S. R. – Stress and allergic diseases. In ADER, R. Psychoneuroimmunology. Oxford : Elsevier, 2007. 799 – 824.

MARSLAND, A. L. et al. – Associations between stress, trait negative effect, acute immune reactivity and antibody response to hepatitis B injection in healthy young adults. **Health Psychology**. 20 : 1 (2001) 4 – 11.

MASLACH, C.; LEITER, M. P. – Burnout. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York : Academic Press, 2000. 358 – 362.

MARUCHA, P. T.; ENGELAND, C. G. – Stress, neuroendocrine hormones and wound healing: human models. In ADER, R. Psychoneuroimmunology. Oxford : Elsevier, 2007. 781 – 798.

McDADE, T. W. et al. – Epstein-Barr virus antibodies in whole blood spots: a minimally invasive method for assessing an aspect of cell-mediated immunity. **Psychosomatic Medicine**. 62 (2000) 560 – 567.

McEWEN, B. S. – Stress and neuroendocrine function. In WOLKOWITZ, O. M.; ROTHSCCHILD, A. J. – Psychoneuroendocrinology, the scientific basis of clinical practice. Washington : American Psychiatric Publishing, 2003. 513 – 546.

McINTYRE, S. T.; McINTYRE, T. M.; SILVÉRIO, J. – Work stress and job satisfaction in Portuguese health professionals. In COX, T. et al. – European Conference on Occupational Health Psychology, 2, Nottingham, 1-2 December 2000 - Conference proceedings. Nottingham : European Academy of Occupational Health Psychology, 2000. 105 – 111 (WHO Publications. Conference Proceedings Series; I).



McKINNON, W. et al. – Chronic stress, leukocyte subpopulations and humoral response to latent viruses. **Health Psychology**. 8 : 4 (1989) 389 – 402.

MENDES, A. C. – Stress e imunidade: contribuição para o estudo dos factores pessoais nas alterações imunitárias relacionadas com o stress. Coimbra : Formasau, 2002. 1 - 191.

MILLER, G. E. et al. – Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress and how does it get inside the body ? **Psychosomatic Medicine**. 66 : 2 (2004) 215 – 223.

MILLER, G. E.; COHEN, S.; RITCHEY, A. K. – Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. **Health Psychology**. 21 : 6 (2002) 531 – 541.

MIYAZAKI, T. et al. – Relationship between perceived social support and immune function. **Stress and Health**. 19 : 1 (2003) 3 – 7.

MORAG, M. et al. – Psychological variables as predictors of rubella virus antibody titers and fatigue: a prospective, double-blind study. **Journal of Psychiatric Research**. 33 : 5 (1999) 389 – 395.

MOSMANN, T. R.; SAD, S. – The expanding universe of T-cell subsets: TH1, TH2 and more. **Immunology Today**. 17 : 3 (1996) 138 – 146.

MOYNIHAN, J. A. et al. – Psychosocial factors and the response to influenza vaccination in older adults. **Psychosomatic Medicine**. 66 : 6 (2004) 950 – 953.

NAKAMURA, H. et al. – Natural killer (NK) cell activity and NK cell subsets in workers with a tendency of burnout. **Journal of Psychosomatic Research**. 46 : 6 (1999) 569 – 578.

NAKANO, Y. et al. – Immune function and lifestyle of taxi drivers in Japan. **Industrial Health**. 36 : 1 (1998) 32 – 39.

NAKATA, A. et al. – Decrease of suppressor-inducer (CD₄+CD₄₅RA) T lymphocytes and increase of serum immunoglobulin G due to perceived job stress in Japanese nuclear electric power plant workers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**. 42 : 2 (2000) 143 – 150.

OLEOSON, D. R.; JOHNSON, D. R. – Regulation of human natural cytotoxicity by enkephalins and selective opiate agonists. **Brain, Behavior and Immunity**. 2 : 3 (1988) 171 – 186.

PADGETT, D. A.; GLASER, R. – How stress influences the immune response. **Trends in Immunology**. 24 : 8 (2003) 444 – 448.

PADGETT, D. A.; MARUCHA, P. T.; SHERIDAN, J. F. – Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. **Brain, Behavior and Immunity**. 12 (1998) 966 – 968.

PARHAM, P. – O sistema imune. Porto Alegre : Arimed, 2001. 1 – 372.

PARIANTE, C. M. et al. – Anxious symptoms influence delayed-type hypersensitivity skin test in



subjects devoid of any psychiatric morbidity. **International Journal of Neurosciences**. 79 : 3 - 4 (1994) 275 – 283.

PAOLI, P. – Second European Survey on the Environment 1995. [Em linha]. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1997. [Consult. 7/8/2008]. Disponível em http://www.za.uni-koeln.de/data/en/eurobarometer/ec_reports/eb442report.pdf.

PAYNE, R. – Stress at work: a conceptual framework. In FIRTH-COZENS, J. P.; PAYNE, R. - Stress in health professionals. London : Wiley, 1999. 3 – 16.

PETRIE, K. J. et al. – Disclosure of trauma and immune response to a hepatitis B vaccination program. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**. 63 : 5 (1995) 787 - 792.

PETRY, L. J.; WEEMS, L. B.; LIVINGSTONE J. N. - Relationship of stress, distress and the immunologic response to a recombinant hepatitis B vaccine. **The Journal of Family Practice**. 32 : 5 (1991) 481 - 486.

PHILIPS, A. C. et al. – The association between life events, social support and antibody status following thymus-dependent and thymus-independent vaccinations in healthy young adults. **Brain, Behavior and Immunity**. 19 : 4 (2005a) 325 – 333.

PHILIPS, A. C. et al. – Neuroticism, cortisol reactivity and antibody response to vaccination. **Psychophysiology**. 42 : 2 (2005b) 232 - 238.

PHILIPS, A. C. et al. – Bereavement and marriage are associated with antibody response to influenza vaccination in the elderly. **Brain, Behavior and Immunity**. 20 : 3 (2006) 279 – 289.

PIERSON, D. L.; MEHTA, S. K.; STOWE, R. P. – Reactivation of latent Herpes Viruses in astronauts. In ADER, R. Psychoneuroimmunology. Oxford : Elsevier, 2007. 851 – 868.

PINTO, A. M. – Burnout profissional em professores portugueses : representações sociais, incidência e preditores. Lisboa : Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação. Universidade de Lisboa, 2000. Dissertação de Doutoramento em Psicologia. Especialidade em Psicologia da Educação.

PRESSMAN, S. D. et al. – Stress and antibody response to influenza immunization in college freshman. **Brain, Behavior and Immunity**. 16 (2002) 208.

PRESSMAN, S. D. et al. – Loneliness, social network size and immune response to influenza vaccination in college freshmen. **Health Psychology**. 24 : 3 (2005) 297 - 306.

PRUETT, S. B. – Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. **International Immunopharmacology**. 1 : 3 (2001) 507 – 520.

PRUETT, S. B. – Stress and the immune system. **Pathophysiology**. 9 : 3 (2003) 133 – 153.

ROIT, I. ; BROSTOFF, J.; MALE, D. – Immunology. 4th ed. London : Mosby, 1996.



ROSENKRANZ, M. A. et al. – Affective style and in vivo immune response: neurobehavioral mechanisms. [Em linha]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 100 : 19 (2003) 11148 - 11152 [Consult. 18/11/2003]. Disponível em <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/100/19/11148>.

ROSENSTOCK, L. – Psychophysiologic stressors and work organization. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M. R. – Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1994. 717 - 728.

ROSS, R. R.; ALTMAYER, E. M. – Intervention in occupational stress. London : Thousand Oaks: Sage Publications, 1994. 12.

SANDERS, V. M.; KAVELAARS, A. – Adrenergic regulation of immunity. ADER, R. Psychoneuroimmunology. London : Elsevier Academic Press, 2007. 63 – 83.

SAPOLSKY, R. et al. – Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. **Science**. 238 : 4826 (1987) 522 – 524.

SCHAUFELI, W. B. – Burnout. In FIRTH-COZENS, J. ; PAYNE, R. L. - Stress in health professionals. Chichester : John Wiley & Sons, 1999. 17 – 32.

SCHECK, C. L.; KINICKI, A.J.; DAVY, J.A. – Testing the mediating processes between work stressors and subjective well-being. **Journal of Vocational Behavior**. 50 : 1 (1997) 96 – 123.

SCHONEVELD, O. J.; CIDLOWSKI, J. A. – Glucocorticoids and immunity : mechanisms of regulation. In ADER, R. Psychoneuroimmunology. London : Elsevier Academic Press, 2007. 45 – 61.

SCHULZ, R.; BEACH, S. R. – Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study. **JAMA**. 282 : 23 (1999) 2215 – 2219.

SEGERSTROM, S.C.; MILLER, G.E. – Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. **Psychological Bulletin**. 130 : 4 (2004) 601 – 630.

SELYE, H. – The stress of life. New York : Mc Graw-Hill, 1956.

SERRA, A. V. – O que é o stress. In SERRA, A.V. - O stress na vida de todos os dias. Coimbra: Minerva, 1999. 5 – 28.

SERRA, A. V. – As repercussões biológicas do stress. In SERRA, A.V. - O stress na vida de todos os dias. Coimbra : Minerva, 2007. 155 - 311.

SEWARD, J. – Occupational Stress. In LADOU, J. – Occupational medicine. San Francisco : Lange, 1990. 467 - 480.

SLONE, M.; STEPHANY, T. – Stressors of hospice home care nurses caring for AIDS patients : a pilot study. **The American Journal of Hospice & Palliative Care**. 12:1 (1995) 32 – 36.

SMITH, A. J. et al. – Influences of distress and alcohol consumption on the development of a



delayed-type hypersensitivity skin test response. **Psychosomatic Medicine**. 66 : 4 (2004a) 614 – 619.

SMITH, A. J. et al. – The relationship between distress and the development of a primary immune response to a novel antigen. **Brain, Behavior and Immunity**. 18 : 1 (2004b) 65 – 75.

SPECTOR, P. E. – Individual differences in the job stress process of health care professionals. In FIRTH-COZENS, J.; PAYNE, R. - Stress in health professionals: psychological and organizational causes and interventions. Chichester : Willey, 1999. 33 – 42.

STANSFELD, S. A. et al. – Work characteristics predict psychiatric disorder: prospective results from the Whitehall study. **Occupational & Environmental Medicine**. 56 : 5 (1999) 302 – 307.

STETLER, C.; CHEN, E.; MILLER, G.E. – Written disclosure of experiences with racial discrimination and antibody response to an influenza vaccine. **International Journal of Behavioral Medicine**. 13 : 1 (2006) 60 – 68.

STONE, A. A.; BOVBJERG, D. H. – Stress and humoral immunity: a review of the human studies. **Advances in Neuroimmunology**. 4 : 1 (1994) 49 – 56.

TARNOW-MORDI, W. et al. – Hospital mortality in relation to staff workload: a 4 year study in an adult intensive care unit. **The Lancet**. 356 : 9225 (2000) 185 – 189.

THOMSEN, S. et al – Feelings of professional fulfilment and exhaustion in mental health personnel: the importance of organizational and individual factors. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 68 : 3 (1999) 157 – 164.

TORRES, K. C. L. et al. – Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. **Journal of Neuroimmunology**. 166 : 1 - 2 (2005) 144 – 157.

UK. HSE. – Work-related stress: together we can manage it. [Em linha]. London : Health and Safety Executive, 2006. [Consult. 18/11/2006]. Disponível em <http://www.uk.hse.gov.uk/stress/>.

URSIN, H. et al. – Psychological stress-factors and concentrations of immunoglobulins and complement components in humans. **Scandinavian Journal of Psychology**. 25 : 4 (1984) 340 – 347.

USA. NIOSH – Stress...at work. Cincinnati, OH : National Institute for Occupational Safety and Health, 1999. (DHHS Publication; 99 - 101. Publications Dissemination, EID).

USA.NIOSH. – Stress...at work. [Em linha]. Cincinnati, OH : National Institute for Occupational Safety and Health, 2006. [Consult. 2006-11-22]. Disponível em <http://www.cdc.gov/USA.NIOSH/stresswk.html>.

UVA, A.S. – Diagnóstico e gestão do risco em saúde ocupacional. 2ª ed. Lisboa : ACT, 2010. (Segurança e Saúde no Trabalho. Estudos; 17). 1 - 197.



VASSEND, O.; HALVORSEN, R. – Personality, examination stress and serum concentrations of immunoglobulins. **Scandinavian Journal of Psychology**. 28 : 3 (1987) 233 – 241.

VEDHARA, K. et al. – Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. **The Lancet**. 353 : 9153 (1999) 627 - 631.

VEDHARA, K. et al. – Chronic stress in nonelderly caregivers: psychological, endocrine and immune implications. **Journal of Psychosomatic Research**. 53 : 6 (2002). 1153 – 1161.

VEDHARA, K. et al. – Enhancement of antibody responses to vaccination in the elderly following a cognitive-behavioural stress management intervention. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 72 : 5 (2003) 245 – 252.

VEDHARA, K.; NOTT, K. – The assessment of the emotional and immunological consequences of examination stress. **Journal of Behavioral Medicine**. 19 : 5 (1996) 467 – 478.

VIEIRA, S.I.; SOBRINHO, O.S. – Estresse e sua prevenção. In ANAMT – Associação Nacional de Medicina do Trabalho – Medicina básica de trabalho. 3ª ed. Volume IV. Curitiba: Génesis, 1996. (Coleção Medicina Básica de Trabalho). 19 - 29.

VITALIANO, P. P.; ZHANG, J.; SCANLAN, J. M. – Is caregiving hazardous to one`s physical health? : a meta-analysis. **Psychological Bulletin**. 129 : 6 (2003) 946 – 972.

WRONA, D. – Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. **Journal of Neuroimmunology**. 172 : 1-2 (2006) 38 – 58.

YANG, Y. et al. – Self perceived work related stress and the relation with salivary Ig A and lysozyme among emergency department nurses. **Occupational and Environmental Medicine**. 59 : 12 (2002) 836 – 841.

ZIMRING, J. C. et al. – Regulation of CD8+ cytolytic T lymphocyte differentiation by a cholinergic pathway. **Journal of Neuroimmunology**. 164 : 1 - 2 (2005) 66 – 75.

ZORRILLA, E. P et al. – The relationship of depression and stressors to immunological assays : a meta-analytic review. **Brain, Behavior and Immunity**. 15 : 3 (2001) 199 – 226.

