

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO  
CURSO BIOMEDICINA

**LAYANNA ALMEIDA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PREJUDICIAIS DO ESTRESSE SOBRE O SISTEMA  
IMUNOLÓGICO DURANTE O PERÍODO DA PANDEMIA DE COVID-19: Uma  
revisão integrativa**

São Luís  
2021

**LAYANNA ALMEIDA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PREJUDICIAIS DO ESTRESSE SOBRE O SISTEMA  
IMUNOLÓGICO DURANTE O PERÍODO DA PANDEMIA DE COVID-19: Uma  
revisão integrativa**

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.  
Orientador: Prof. Me. Luis Felipe Lima Lobato.

São Luís  
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Oliveira, Layanna Almeida de

Avaliação dos efeitos prejudiciais do estresse sobre o sistema imunológico durante o período da pandemia de Covid-19: uma revisão integrativa. / Layanna Almeida de Oliveira. — São Luís, 2021.

43 f.

Orientador: Prof. Me. Luís Felipe Lima Lobato.

Monografia (Graduação em Biomedicina) - Curso de Biomedicina –Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –UNDB, 2021.

1. Estresse. 2. Estresse psicológico. 2. Sistema imunológico. 3. Pandemia. 4. Covid-19. I. Título.

CDU 612.017:159.944.4

**LAYANNA ALMEIDA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PREJUDICIAIS DO ESTRESSE SOBRE O SISTEMA  
IMUNOLÓGICO DURANTE O PERÍODO DA PANDEMIA DE COVID-19: Uma  
revisão integrativa**

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 01 / 12 / 2021.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

**Prof. Me. Luis Felipe Lima Lobato (Orientador)**

Mestre em Biologia Parasitária

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

---

**Prof. Dr. Johnny Ramos do Nascimento**

Doutor em Ciências da Saúde

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

---

**Prof. Me. Roberval Nascimento Moraes Neto**

Mestre em Ciências da Saúde

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Dedico à minha mãe, minha avó, meu pai, minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ser minha fonte de luz, amor e por sempre me guiar nas escolhas que fiz ao longo da vida, permitindo que eu chegasse até aqui e realizasse essa importante etapa da minha vida. Por ter me dado forças para continuar em momentos que pensei que fosse desistir e por ter colocado pessoas maravilhosas em minha vida para me encorajar e ser uma pessoa melhor.

Meus sinceros agradecimentos à minha família, em especial à minha avó (Lucidalva) e a minha mãe (Magnoelma), que sempre lutaram para que eu pudesse ter tudo o que eu preciso e me inspiram a ser uma mulher forte e que corre atrás dos seus objetivos. E aos meus amigos por sempre acreditarem em mim.

Aos meus queridos professores com seus ensinamentos, palavras de conforto e coragem, seus exemplos e belas histórias. Agradeço por fazerem parte da minha vida e formação profissional. Ao meu orientador Luis Felipe Lobato, por se dispor a me ajudar. E à família UNDB.

Aos meus colegas de turma, que contribuíram e perseveraram comigo para chegarmos nesta importante etapa de nossas vidas. Com eles, passei vários momentos felizes e tristes, foram vários cafés da manhã especiais e várias rodas de conversas que serviram de apoio psicológico em momentos difíceis. Todos esses momentos irão ficar guardados no meu coração.

“Procure sabedoria e aprenda a escrever os capítulos mais importantes de sua história nos momentos mais difíceis de sua vida.”

(Augusto Cury).

## RESUMO

A pandemia de COVID-19 impactou em diversos fatores da vida cotidiana das pessoas e promoveu mudanças que propiciaram o aumento do estresse. O isolamento social, questões socioeconômicas, medo da doença e outros fatores, contribuíram com alterações nos mecanismos fisiológicos de resposta ao estresse com aumento de hormônios, como adrenalina, noradrenalina e cortisol. Este estudo teve como objetivo principal avaliar o comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse perante a pandemia de COVID-19. Esta revisão bibliográfica trata-se de um estudo de caráter integrativo, com abordagem qualitativa, a partir de levantamento de dados nacionais e internacionais que apresentassem relevância ao tema e objetivo proposto. Foram utilizados trabalhos científicos publicados em bases de dados como, Scientific Electronic Library Online (SciELO), United States National Library of Medicine (PubMed) e Google Scholar, utilizando Descritores em Ciências da Saúde. No estudo foi observada a relação do sistema nervoso, imunológico e endócrino, alterando mecanismos nos circuitos imunes neuroendócrino e acarretando danos à saúde pelos processos de estresse de isolamento social. Houve aumento da expressão de gene pró-inflamatório e diminuição da expressão de gene antiviral aumentando riscos de complicações da COVID-19 devido alterações na transmissão de citocinas. O estresse e a COVID-19 elevam a secreção de IL-6, citocina que está associada à morte nos casos de COVID-19. Em profissionais da saúde houve alterações nas células imunológicas após serem expostos a fatores estressantes. Diante dos resultados obtidos, constatou-se que o estresse durante a pandemia afetou o sistema imunológico alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, aumentando a patogênese viral.

**Palavras-chave:** Estresse Psicológico. Cortisol. Sistema Imunológico. COVID-19. Citocinas.

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic impacted several factors in people's daily lives and promoted changes that led to increased stress. Social isolation, socioeconomic issues, fear of the disease and other factors contributed to alterations in the physiological mechanisms of response to stress with an increase in hormones, such as adrenaline, noradrenaline and cortisol. The main objective of this study was to assess the population's immunological impairment associated with stressful conditions in the face of the COVID-19 pandemic. This bibliographical review is an integrative study, with a qualitative approach, based on a survey of national and international data that present relevance to the theme and proposed objective. Scientific papers published in databases such as Scientific Electronic Library Online (SciELO), United States National Library of Medicine (PubMed), and Google Scholar were used, using Descriptors in Health Sciences (DeCS). In the study, the relationship of the nervous, immune and endocrine systems was observed, altering mechanisms in the neuroendocrine-immune circuits and causing damage to health through the stressful processes of social isolation. There was an increase in the expression of the proinflammatory gene and a decrease in the expression of the antiviral gene, promoting a greater risk of complications from COVID-19 due to alterations in the transmission of cytokines. Stress and COVID-19 share a similar way of increasing the secretion of IL-6, a cytokine that is associated with death in cases of COVID-19. In healthcare professionals, there were changes in immune cells after being exposed to stressful factors. Based on the results obtained, it was found that stress during the pandemic affected the immune system, changing the response against SARS-CoV-2, increasing viral pathogenesis.

**Keywords:** Psychological stress. Cortisol. Immune system. COVID-19. Cytokines.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Fisiologia do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.. ..... 19
- Figura 2** – Ativação do eixo HPA induzida pelo estresse no combate à células imunes..... 23
- Figura 3** – Mecanismo de invasão do vírus SARS-CoV-2 para estabelecer a infecção na célula do hospedeiro: a protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) cliva a ECA2, ativando a proteína S do vírus e concebe a sua entrada na célula.  
..... 24
- Figura 4** – Resposta imune contra o SARS-CoV-2 com evolução para a tempestade de citocinas: a ativação do receptor TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1), expresso em células mielóides, estimula a produção de citocinas através de neutrófilos e macrófagos..... 26
- Figura 5** – Isolamento, estresse social ou baixo status socioeconômico promove a estimulação crônica de CTRA, que pode induzir a estimulação do perfil pró-inflamatório e inibição de genes antivirais, tornando o indivíduo vulnerável a infecções virais..... 36

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Caracterização dos estudos selecionados conforme autor, título, revista de publicação, base de dados e ano..... 28

**Tabela 2** – Caracterização dos estudos selecionados quanto ao seu objetivo, tipo de estudo e seus resultados esperados. .... 29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i> 2019 (Doença do Coronavírus 2019)
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CTRA	Resposta Transcricional Conservada à adversidade
DAMPs	Padrões Moleculares Associados ao Dano
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
FKBP5	Forkhead binding protein 5
FKBP51	Forkhead binding protein 51
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IFN	Interferon
INF- $\gamma$ -IP-10	Proteína 10 induzida pelo interferon gama
IL	Interleucina
LDH	Desidrogenase láctica
MCP1	Proteína Quimiotática de Monócitos 1
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
MIP1 $\alpha$	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1 $\alpha$
NF-kB	Fator Nuclear kappa B
NK	Células <i>Natural Killers</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Proteína C Reativa
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
Th	Célula T helper
TMPRSS2	Protease Serina Transmembrana tipo 2
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TREM-1	Triggering Receptor Expressed on Myeloid cell-1

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Fisiopatologia do estresse .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Relação do estresse com o sistema imunológico.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Influência do estresse na imunopatología da COVID-19 .....</b>	<b>24</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>27</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Fatores de estresse nos profissionais de saúde no combate a pandemia ..</b>	<b>32</b>
<b>4.2 Estresse associado ao isolamento social: influência imunológica para a infecção do SARS-CoV-2 .....</b>	<b>34</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O surto da COVID-19 iniciou-se em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A princípio a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada de vários casos de pneumonia na cidade. Logo depois, observou-se que se tratava de uma nova cepa de coronavírus não identificada anteriormente em seres humanos. No dia 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram a nova cepa de coronavírus (SARS-CoV-2) que agora está presente por toda parte do mundo, provocando a Síndrome Respiratória Aguda Grave (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o mais alto nível de alerta para o surto do novo coronavírus, que constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), conforme o Regulamento Sanitário Internacional. Visando interromper a propagação do coronavírus por meio da cooperação da sociedade e das medidas sanitárias contra o vírus. Em 11 de março a COVID-19 foi reconhecida como uma pandemia grave (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

A crise gerada pela pandemia impactou diversos fatores da vida cotidiana das pessoas e promoveu mudanças que propiciaram o aumento do estresse. Situação que chama atenção para possíveis complicações psiquiátricas não apenas em pacientes que já foram infectados pelo vírus, mas também em toda a população que precisou lidar com as medidas implementadas pelo governo. Além disso, os profissionais de saúde que estão trabalhando diretamente no combate da COVID-19 são mais suscetíveis ao desenvolvimento de estresse, sendo um sinal para problemas na saúde mental desses profissionais (DOS SANTOS et al., 2020)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019), o estresse patológico atinge mais de 90% da população mundial. Sabe-se que o estresse é uma resposta adaptativa do organismo a um estímulo ou situações estressantes. Tais situações levam as glândulas adrenais a produzirem cortisol, adrenalina e noradrenalina (hormônios que alteram diversas funções metabólicas). Em resposta ao estresse ocorre a ativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), que promove ação reguladora em vários sistemas, como o sistema imunológico, que leva o organismo a induzir a apoptose de células T, reduzir a produção de anticorpos de células B e deprimir a migração de neutrófilos para o tecido durante o processo de inflamação,

podendo ocasionar infecções no tecido durante o processo de inflamação (SOUZA et al., 2020), inclusive pelo SARS-CoV-2.

Atualmente há mais de 209 milhões de casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2 no mundo e mais de 4 milhões de óbitos. As Américas totalizam cerca de 81,2 milhões de casos confirmados e 2,06 milhões de óbitos. No Brasil, até o dia 20 de agosto de 2021, havia um total de 20.528.099 casos confirmados e 573.511 óbitos. No Maranhão 345.629 casos confirmados e 9.910 óbitos, e, na capital São Luís, 46.089 casos confirmados e 2.539 óbitos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021; MARANHÃO, 2021)

Com a ascensão das medidas de contenção para controle e prevenção da COVID-19, o medo e as inseguranças relacionadas ao futuro, pressões do dia a dia e sobrecarga psicológica, foi levantada a hipótese de que a exposição constante a situações estressoras causada pela pandemia de COVID-19 podem alterar mecanismos fisiológicos relacionados com os níveis de hormônios responsáveis por promover o estresse, o que tende a afetar diretamente o sistema imunológico, eventualmente alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, podendo comprometer a imunopatologia da doença COVID-19, e consequentemente aumentando a vulnerabilidade à infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

Nesse sentido, trabalhos como este, que se caracterizam por estudar o aumento do estresse e sua consequência para o sistema imunológico, proporcionam uma nova perspectiva sobre como as condições sociais associadas a pandemia podem contribuir de maneira direta ou indireta para a progressão da COVID-19. Portanto, o objetivo principal deste trabalho é avaliar o comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse perante a pandemia de COVID-19. Sendo os objetivos específicos: avaliar os principais fatores de estresse nos profissionais de saúde atuantes no combate a pandemia; e analisar a influência do estresse associado ao isolamento social para o comprometimento imunológico e eventual favorecimento populacionais à infecção do SARS-CoV-2.

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, com método hipotético-dedutivo e de natureza qualitativa, que se propõe a reunir informações e descrever sobre o tema proposto. Para o levantamento bibliográfico foi realizada a busca por trabalhos científicos publicados em bases de dados como, Scientific Electronic Library Online (SciELO), United States National Library of Medicine (PubMed) e Google Scholar, de língua portuguesa ou inglesa que aderissem ao tema.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Fisiopatologia do estresse

O estresse é um conjunto de reações fisiológicas ocorridas em situações de ameaça ou situações adversas, no qual o indivíduo recebe um estímulo interpretado como algo nocivo a sua homeostase, que o prepara para “lutar ou fugir” e tende a retornar o equilíbrio através de um conjunto de hormônios que desencadeiam uma resposta fisiológica, sendo um mecanismo de regulação hormonal necessário para a homeostase (FACCINI et al., 2020, FERREIRA, 2011; ROCHA et al., 2018).

A resposta ao estresse é adaptativa e não está relacionado somente à situação estressora, mas também, a visão que o indivíduo tem de uma determinada situação e como reage a ela (FACCINI et al., 2020, FERREIRA, 2011). Pourriyahi; Saghazadeh; Rezaei (2021) afirmam que um estressor psicológico pode ser avaliado de duas formas: 1) a qualidade do estresse e a quantidade de exposição que o indivíduo sofre, e 2) a perspectiva individual do estresse vivenciado. Isso quer dizer que, o estresse depende da percepção de cada pessoa sobre o agente estressor e isso determina o quão isso irá afetá-la, concluindo que cada pessoa reage de forma distinta aos estressores (POURRIVAHÍ; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021).

Essa diferença de percepção das situações e tomada de decisão depende do estado emocional e psicológico do indivíduo, e é isso que influencia os efeitos destrutivos da quarentena, mediados pelo isolamento. O isolamento favorece o sentimento de solidão e esta muda a percepção de situações comuns para situações estressoras. Assim, a solidão se torna uma fonte geradora de estresse agudo e crônico (PORRIVAHÍ; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021).

Como mecanismo adaptativo do sistema nervoso central (SNC), o estresse agudo é o resultado de um remodelamento estrutural como um bom sinal de adaptação, porém a persistência desse remodelamento pode representar falha, resultando no estresse crônico. Alguns compostos modeladores, como aminoácidos e glicocorticoides são fundamentais para modificar a arquitetura neuronal e causar alterações dendríticas, na densidade de sinapses e inibição na neurogênese (DOS SANTOS et al., 2020).

As glândulas adrenais estão localizadas sobre os rins e são semelhantes à hipófise, tendo origem do mesmo tecido, neural e epitelial. Essas glândulas possuem duas regiões, a medula (parte interna), que secreta a adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (noraepinefrina), e o córtex (parte externa) que se subdivide em três camadas: zona glomerulosa (que secreta aldosterona), zona fasciculada (que produz o cortisol) e zona reticular (que produz hormônios androgênicos) (GONZÁLEZ, 2005). A zona fasciculada é a camada do meio e de maior tamanho, ocupando cerca de 75% do córtex adrenal, ela produz o cortisol e corticosterona, e, ainda, pequenas quantidades de androgênios e estrogênios adrenais. É regulada pelo eixo HPA por meio do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (ROCHA et al., 2018).

A ativação do eixo HPA é um dos mecanismos do estresse psicológico e oxidativo do corpo humano. O estresse pode estar relacionado a um resultado de uma inflamação que estimula a liberação de citocinas inflamatórias através das células imunes, e assim o eixo HPA promove a secreção do cortisol para bloquear a inflamação. Em virtude do estresse crônico o organismo libera altas doses de cortisol para combater a inflamação, tornando as células imunes resistentes ao efeito do mesmo (DOS SANTOS et al., 2020).

De forma geral, esse mecanismo funciona da seguinte forma: o estresse ativa receptores de glicocorticoides no hipocampo e este é ativado, passando a liberar o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que irá agir na glândula pituitária ativando-a para secretar o ACTH na corrente sanguínea (SILVA; GOULART; GUIDO, 2018). O ACTH ativa a glândula adrenal, esta quando ativada começa a secretar o hormônio cortisol, que passa a exercer um feedback negativo nesse eixo para manter seu equilíbrio, ou seja, quando ele está em concentrações exacerbadas ele diminui a secreção de CRH e ACTH. Esse feedback pode estar relacionado com o desenvolvimento de transtornos de humor, como por exemplo, a depressão, e outras condições clínicas como, aumento de resistência insulínica, alterações imunológicas, osteoporose, dentre outras (DOS SANTOS et al., 2020; ROCHA et al, 2018).

No estresse crônico, a glândula adrenal se torna resistente aos efeitos do ACTH e a secreção de cortisol diminui, assim as células imunológicas ficam resistentes ao efeito do cortisol. Com a falta de resposta das glândulas adrenais o organismo entra em deterioração (DOS SANTOS et al., 2020).

Segundo Ferreira (2011), o estresse envolve um processo psicofisiológico que desencadeia sintomas desagradáveis à saúde, principalmente em profissionais

que exercem atividades de risco. Os sintomas podem ser notados em situações preocupantes, com dificuldade na resolução e ameaçadoras, que causam irritabilidade, inquietação, aumento da frequência cardíaca, dentre outros sintomas, que, por sua vez, levam a intranquilidade e precisa retornar ao equilíbrio mobilizando fontes extras de energia. Se o organismo não resolve esse problema, os sintomas se agravam resultando na síndrome do estresse (FERREIRA, 2011).

Em 1936, Selye denominou de “Síndrome Geral de Adaptação” as etapas de resposta ao estresse. Estas etapas correspondem a: 1) Fase de alarme; 2) Fase de resistência; e 3) Fase de exaustão (FACCINI et al., 2020).

#### 1) Fase de alerta

É primeira fase do estresse e é considerada positiva. Nessa fase ocorre a produção e ação da adrenalina, levando o indivíduo a intensificar o estado de atenção, motivação e força. Acontece quando o indivíduo se depara com uma situação estressora e é confrontado pelo agente estressor. Ocorre a instalação de uma reação de alerta e o organismo se prepara para “lutar ou fugir”, seguindo com o rompimento da homeostase ativando o sistema neuroendócrino. (FACCINI et al., 2020; FERREIRA, 2011).

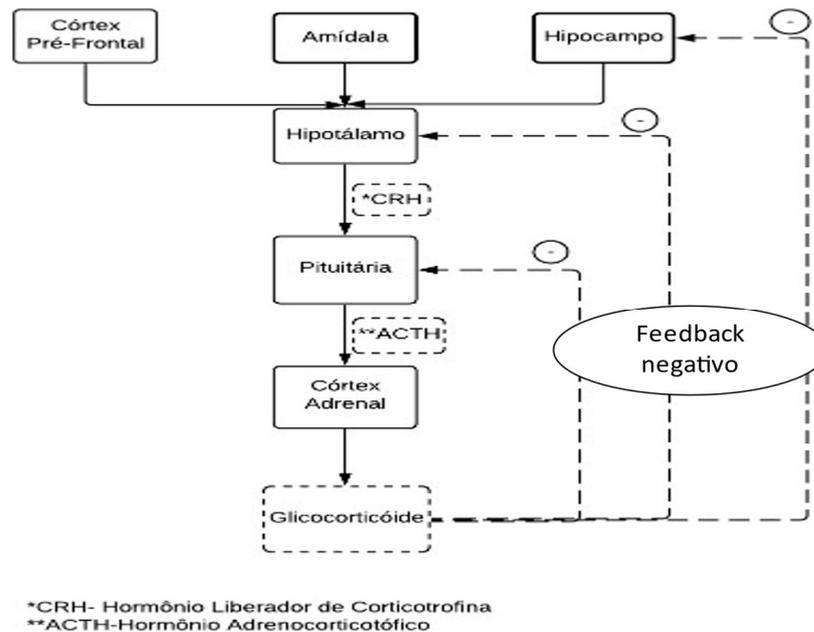
As glândulas adrenais começam a produzir e liberar os hormônios adrenalina, noradrenalina e cortisol, que causam alterações no organismo como: aumento da frequência cardíaca, pupilas dilatadas, aumento de sudorese e níveis de glicose, contração do baço e imunossupressão (SANTOS, 2017).

Para entender essa resposta, Faccini e colaboradores (2020) explicam que as respostas ao estresse desencadeiam a ativação do sistema simpatoadrenomedular e o eixo HPA liberando catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e glicocorticoides (cortisol e aldosterona). As variações hormonais que ocorrem durante o estresse envolvem o eixo HPA e o sistema nervoso autônomo (SNA), acarretando alterações nos níveis de vários mediadores do estresse. Esse processo ocorre primeiramente com a ativação do eixo HPA através de impulsos nervosos gerados pelo estresse, que são transmitidos para o hipotálamo.

No núcleo paraventricular do hipotálamo é secretado o CRH, em que passa pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário, seguindo para a hipófise anterior. Nesta área, o CRH induz a secreção de ACTH para a corrente sanguínea até o córtex da adrenal, induzindo a produção de cortisol e aldosterona (Figura 1). Já o SNA induz a secreção de acetilcolina, que leva a medula adrenal a secretar adrenalina e

noradrenalina na corrente sanguínea. Essas catecolaminas provocam o aumento da frequência cardíaca, da glicemia e do fluxo sanguíneo para os músculos, favorecendo o aumento do desempenho corporal durante o estresse (FACCINI et al., 2020; SILVA et al., 2021).

**Figura 1** - Fisiologia do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.



Fonte: Adaptada de Silva et al., 2021

Quando a ação do agente estressor é curta, a adrenalina é eliminada e o organismo retorna ao equilíbrio, sem complicar o bem-estar do indivíduo e sem danos maiores. Nessa fase ocorre o aumento da produtividade e pode ser usada para benefício através da energia que ela produz (FERREIRA, 2011).

## 2) Fase de resistência

Quando a fase de alerta é mantida, o estado de estresse passa rapidamente para a fase de resistência. O agente estressor permanece agindo excessivamente no organismo, porém não chega a ser prejudicial. Devido a ação reguladora o organismo tende a restabelecer a homeostase. Após a homeostase ser restabelecida através de reserva de energia adaptativa, os sintomas desaparecem. Se o organismo não restabelecer a homeostase, a produtividade diminui exponencialmente e o indivíduo se torna ainda mais vulnerável para diversas doenças (FERREIRA, 2011).

### 2.1) Fase de quase exaustão

Ocorre quando o estresse ultrapassa o limite tolerável e a resistência física e emocional começam transgredir. Nessa fase a pessoa trabalha, conversa com amigos, toma decisões, realiza atividades, porém esses momentos de bem-estar se intercalam com momentos de mal-estar. Aqui o indivíduo se vê ansioso e as doenças surgidas na fase de resistência aumentam (FERREIRA, 2011).

### 3) Fase de exaustão

É a fase mais negativa do estresse. Esta fase é patológica e acontece quando o agente estressor permanece por um longo tempo ou quando acontece vários eventos estressores simultaneamente, exigindo grande esforço de adaptação, evoluindo para o estresse propriamente dito. Assim, a exaustão psicológica se transforma em depressão, a exaustão física é manifestada e aumentam as doenças (FERREIRA, 2011).

Observa-se que esta última fase está correlacionada com os eventos ocasionados pela pandemia da COVID-19. O isolamento e distanciamento social, medidas sanitárias, questões socioeconômicas, medo da doença e outros fatores, pelo fato de haver uma alteração impactante no modo de viver, aumentam o estresse, ansiedade e depressão. Isso é comprovado por estudos realizados na China, em que pessoas que praticaram o distanciamento social apresentaram maior índice de depressão e ansiedade, cerca de 53,8% da população sofreu impactos psicológicos, sendo classificado como moderado e grave. Também foi notado, aumento do consumo de álcool, cigarro e outras drogas, distúrbios emocionais, irritabilidade, insônia, síndrome de estresse pós-traumático e sintomas psicológicos (FOGAÇA; AROSSI; HIRDES, 2021; PEREIRA et al., 2020).

No caso da população de profissionais da saúde o impacto psicológico é maior. A exposição a agentes estressores é responsável por alterar vários mecanismos neurobiológicos dos profissionais (YANG et al., 2021). Esses mecanismos estão relacionados com o eixo HPA, que tem uma relação com as psicopatologias por meio da atividade dos receptores de glicocorticoides. Tal atividade é regulada por uma proteína de ligação codificada pelo gene FKBP5, a FKBP 51. Alguns estudos sugerem que alterações nesse gene podem estar relacionadas com o estresse crônico, favorecendo a desregulação de funções do eixo HPA, culminando em psicopatologias, como o Transtorno Depressivo (SILVA et al., 2021).

## 2.2 Relação do estresse com o sistema imunológico

Um dos primeiros cientistas a demonstrar a ligação do estresse com o enfraquecimento do sistema imunológico foi o francês Louis Pasteur (1822-1895). No estudo realizado com galinhas, ele observou que a exposição a condições estressantes favorecia as infecções bacterianas (bacilos de antraz) do que em relação a galinhas não estressadas. Desde essa época, o estresse é considerado um fator de risco para diversas doenças que afligem a sociedade (SANTOS, 2017).

Os sistemas nervoso, endócrino e imune funcionam em conjunto, regulando a resposta ao estresse e resposta imune. A imunossupressão devido ao estresse tem sua ocorrência relacionada com o aumento de cortisol, resultante da ativação do eixo HPA. Essa correlação se dá devido capacidade de diminuição da proliferação de linfócitos que o cortisol tem. A persistência da atividade do cortisol facilita a suscetibilidade a doenças infecciosas pela queda da imunidade celular (FACCINI et al., 2020).

É comprovado que o estresse aumenta a suscetibilidade a doenças inflamatórias, inclusive de origem infecciosa. Sabe-se que o estresse pode deprimir o sistema imunológico. No entanto, evidências mostram que, dependendo de vários fatores, ele pode aumentar e diminuir as defesas corporais. As estruturas que impedem a entrada de intrusos, os localizam e destroem, envolvem os sistemas nervoso e imunológico. As interações desses sistemas compreendem alterações psicológicas que se traduzem em alterações imunológicas, mas também produtos das células imunes influenciam os circuitos neuronais. As principais vias envolvidas nessas interações são o eixo HPA e o sistema nervoso simpático (SNS) (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

A ativação do eixo HPA está envolvida em processos imunológicos/inflamatórios, inclusive infecções virais. No processo infeccioso, citocinas pró-inflamatórias ativam o eixo neuroendócrino causando o aumento da produção de glicocorticoides, que contribui para evitar efeitos nocivos da produção aumentada de mediadores inflamatórios e recrutamento de células inespecíficas com nenhuma ou pouca afinidade por antígenos (RAONY et al., 2020).

O sistema imunológico é formado por vários tipos de órgãos, tecidos, células e moléculas. As células do sistema imune mais sensíveis às ações do estresse são as células *Natural Killer* (NK) e os linfócitos. Em condições de estresse, é comum

ter uma redução no número de células NK e linfócitos T CD4 e T CD8, e ainda, menor proliferação dessas últimas células, que são importantes na imunidade adaptativa. As moléculas mediadoras, secretadas por células imunes específicas, que conduzem a resposta inflamatória até a lesão ou infecção, chamadas citocinas, também sofrem influência do estresse. As citocinas inflamatórias são as interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral (TNF), fatores de crescimento mesenquimal, quimiocinas e interferons (IFN). Elas podem ser classificadas como anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

As citocinas tem uma forte influência de glicocorticoides (como o cortisol), que modula positivamente ou negativamente a produção de interleucinas. Isso ocorre devido a capacidade que o cortisol tem de penetrar as membranas das células e agir no núcleo e citoplasma celular pela presença de receptores de glicocorticoides. Quando o estresse ultrapassa a capacidade de enfrentamento do organismo, os sistemas endócrinos são ativados, ativando receptores de cortisol e catecolaminas nos leucócitos, o que muda a proliferação, movimentação, diferenciação celular e produção de citocinas (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

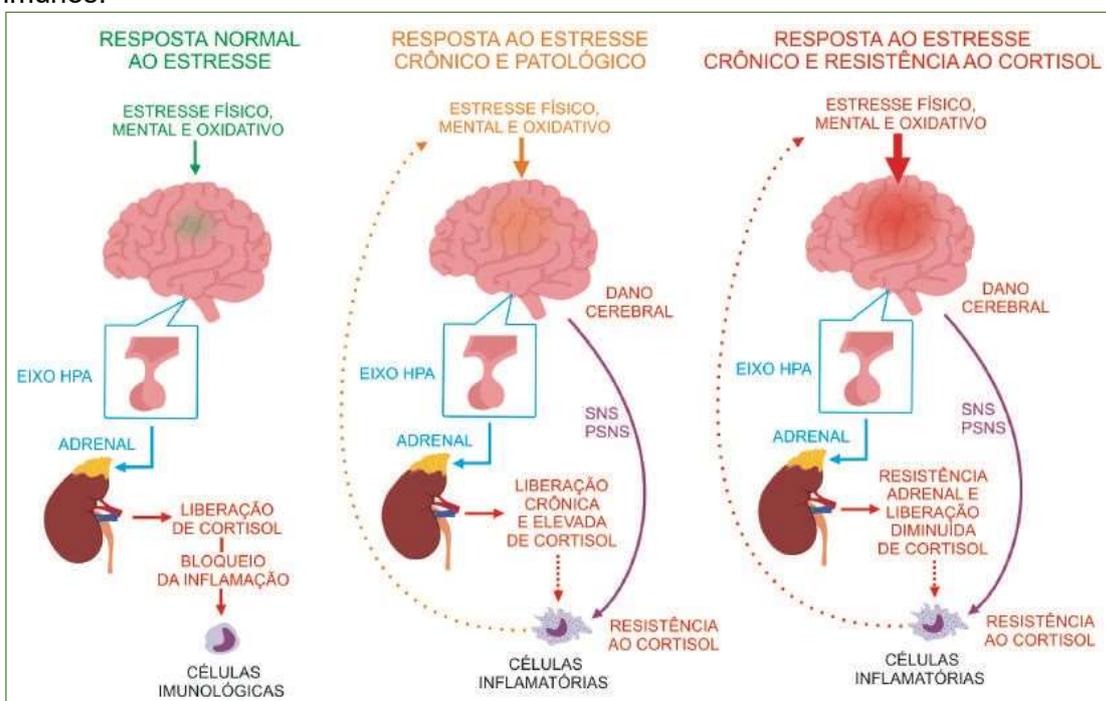
O níveis aumentados de citocinas podem ser vistos em diversos transtornos psiquiátricos. A citocina pró-inflamatória IL-6, está expressa em baixos níveis nos indivíduos saudáveis. Entretanto, eleva-se rapidamente em alterações homeostáticas e permanece em níveis elevados após o desaparecimento do agente estressor, ativando potentemente o eixo HPA. Dessa forma, observa-se que a expressão dessa citocina é importante para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos (LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020; RAONY et al., 2020).

Segundo o estudo de Peters e colaboradores (2021), a resposta ao estresse pode comprometer as funções de barreiras, permitindo que os vírus ultrapassem as barreiras facilmente. Mediadores de estresse podem regular o tecido linfóide associado à mucosa, importante para controlar infecções virais respiratórias. Indivíduos com alta agressividade podem apresentar níveis altos de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e proteína C reativa) e resoste imune desregulada, com cicatrização de feridas mais lentas (SANTOS, 2020).

Pessoas que passam por estresse crônico são mais suscetíveis ao aumento de inflamações, pois a exposição prolongada a níveis altos de cortisol torna as células imunes insensíveis aos seus efeitos anti-inflamatórios e, devido sua ação

imunossupressora, as vias de sinalização pró-inflamatórias são inibidas, reduzindo a ação das células imunes (Figura 2) (SOUZA et al., 2020).

**Figura 2** – Ativação do eixo HPA induzida pelo estresse no combate às células imunes.



Fonte: Dos Santos et al., 2020.

A figura 2 mostra como o estresse afeta regiões do cérebro de forma prejudicial via locus coeruleus e altera a função cerebral. Para compensação, o cortisol passa a ser liberado pela adrenal, que também bloqueia a ativação de células imunes. No entanto, sob estresse crônico, o cortisol é constantemente ativado e as células imunes inflamatórias stressam o cérebro através das citocinas inflamatórias. No caso da depressão, o cortisol falha e ocorre diminuição da modulação de células imunes inflamatórias, caracterizando-se como um quadro de resistência ao cortisol. Neste caso, as adrenais tentam compensar o estresse prolongado através do aumento da produção de cortisol resultando em uma exaustão ou fadiga adrenal (DOS SANTOS et al., 2020).

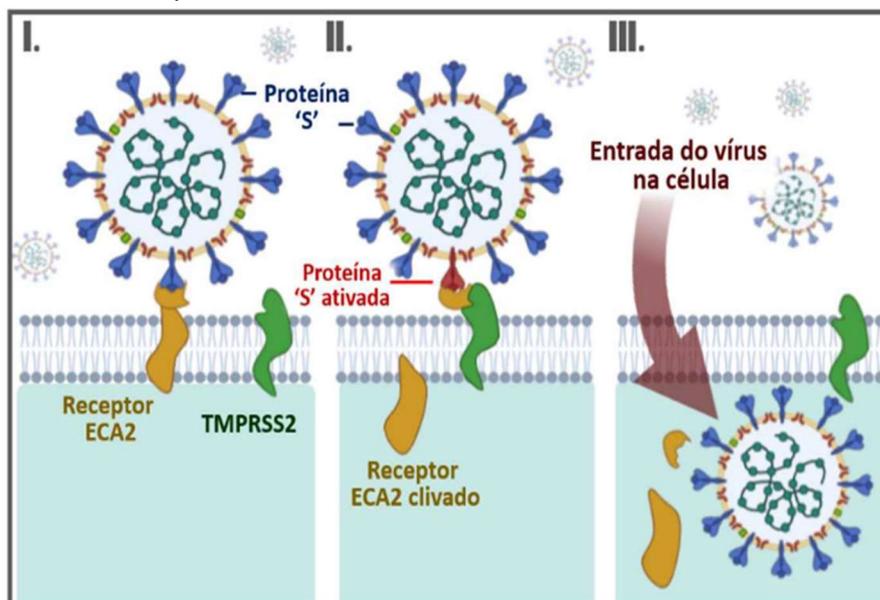
Em um primeiro momento, a resposta ao estresse ocorre através da ativação do SNA simpático. Posteriormente o cortisol é secretado em níveis aumentados. Algumas citocinas, como IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  e o IFN- $\gamma$  secretadas pelos linfócitos, alteram a função do eixo HPA, induzindo a liberação de catecolaminas para aumentar a proliferação linfocitária. Após isso, ocorre a diminuição de linfócitos em

decorrência do aumento de glicocorticoides. Durante o estresse, a produção de IL-12 é inibida, tanto pela ação do cortisol quanto das catecolaminas, resultando na alteração do equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 (FACCINI et al., 2020).

### 2.3 Influência do estresse na imunopatologia da COVID-19

O processo infeccioso se inicia após o patógeno ultrapassar as barreiras naturais ativando mecanismos da imunidade inata e adaptativa. A ativação do sistema complemento é um desses mecanismos, que facilita a fagocitose para eliminar os patógenos. A patogenia da COVID-19 se dá através da invasão do vírus nas células do hospedeiro e da resposta imune de algumas células. A proteína Spike (S) do envelope do vírus se liga à ECA 2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) presente na superfície de células do ser humano, que funciona como receptor para o vírus (Figura 3). Algumas mutações nessa proteína contribuem para uma vantagem seletiva e isso está associado ao aumento da transmissibilidade (DO NASCIMENTO et al., 2020; SANTOS; TAVARES; MENGEL, 2020).

**Figura 3 – Mecanismo de invasão do vírus SARS-CoV-2 para estabelecer a infecção na célula do hospedeiro:** a protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) cliva a ECA2, ativando a proteína S do vírus e concede a sua entrada na célula.



Fonte: Adaptada de Do Nascimento et al., 2020.

As células do hospedeiro sinalizam a presença da infecção através do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) classe 1, que exterioriza fragmentos

proteicos virais (BRANDÃO et al., 2020). Nas infecções virais, os Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) são ativados dentro das células e detectam Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e Padrões Moleculares Associados ao Dano (DAMPs), reunindo um complexo multiproteico denominado de inflassoma (DO NASCIMENTO et al., 2020).

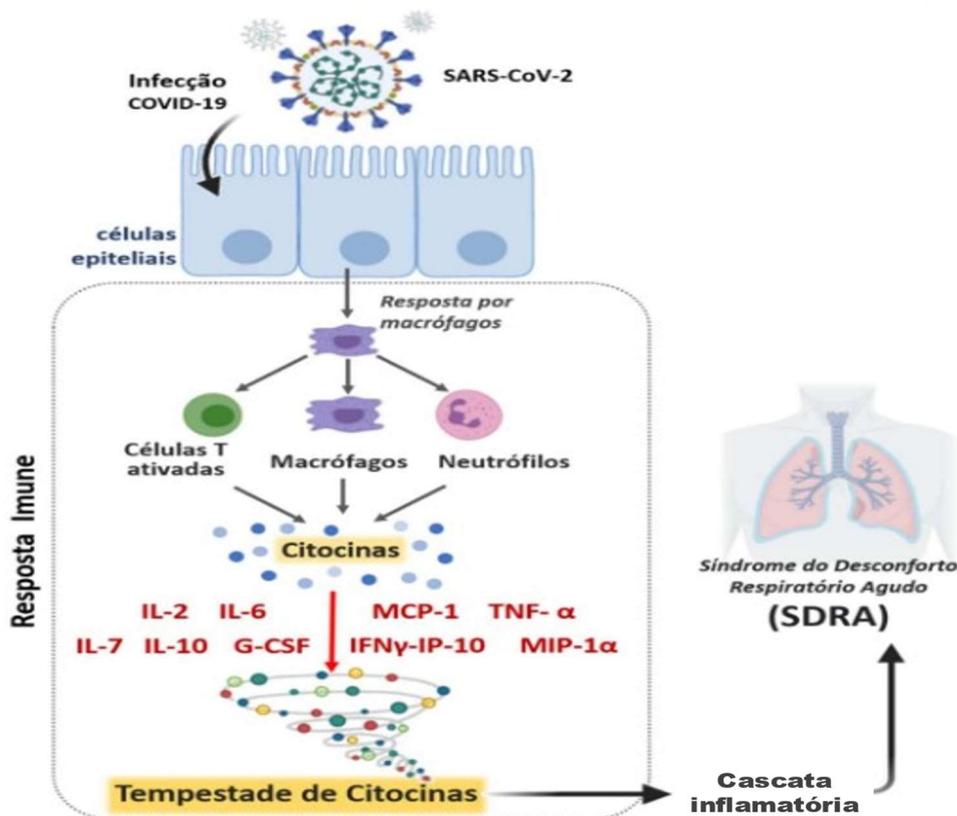
Esse reconhecimento leva às respostas citolíticas por causa da produção de IFN do tipo I e III – importante para que células vizinhas não sejam infectadas e não permitam a replicação viral – e ativação de células NK, produção de interleucinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-18 e outras. Essas citocinas induzem uma resposta antiviral nas células-alvo do vírus controlando o processo infeccioso e desencadeiam a resposta adaptativa ao SARS-CoV-2, estabelecendo proteção específica contra o vírus (DO NASCIMENTO et al., 2020; SANTOS; TAVARES; MENGEL, 2020).

A resposta ao SARS-CoV-2 foi caracterizada pela diminuição da produção de IFN tipo I, principalmente em pacientes com prognóstico ruim. Essa diminuição poderia aumentar a carga viral e levar a exaustão da resposta de linfócitos T. A resposta adaptativa compõe a resolução da infecção pela atividade citotóxica que as células T CD8+ exercem, destruindo as células infectadas, e ainda, pelas células T CD4+ que tem atividade auxiliadora para as células B, induzindo a produção de anticorpos que serão específicos para o vírus (SANTOS; TAVARES; MENGEL, 2020).

Em pacientes com COVID-19 é observada uma diminuição na contagem de linfócitos (linfopenia), em que há diminuição de células T totais, células T CD4+, T CD8+, NK e células Th17 pró-inflamatórias e perforina. Outro aspecto é o aumento de IL-6 em pacientes infectados, que pode induzir a diferenciação de células Th17, aumentando a tempestade de citocinas e inflamação (KEMPURAJ et al., 2020).

As características clínicas da COVID-19 variam do estado assintomático até sintomas respiratórios que podem evoluir para uma pneumonia, SDRA, disfunção dos órgãos e morte. A progressão da doença também está associada ao aumento exacerbado de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como: fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos 1MCP1 (PETERS et al., 2021), TNF- $\alpha$ , proteína inflamatória de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8 IL-10 e INF- $\gamma$ -IP10 (GARCIA, 2020) (Figura 4).

**Figura 4 – Resposta imune contra o SARS-CoV-2 com evolução para a tempestade de citocinas:** a ativação do receptor TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1), expresso em células mielóides, estimula a produção de citocinas através de neutrófilos e macrófagos.



Fonte: Adaptada de Do Nascimento et al., 2020.

No quadro grave de infecção pelo vírus, ocorre uma resposta inflamatória pulmonar e sistêmica de grande impacto para o organismo, com aumento de níveis séricos proteína C reativa (PCR), ferritina, dímero D, desidrogenase láctica (LDH), resultando também na tempestade de citocinas (GARCIA, 2020).

Os elevados níveis de IL-6 constatados na COVID-19 estão associados a um mau prognóstico da doença e maior risco de morte. Foi observado que essa citocina estava presente em casos graves da doença, estando envolvida na infecção pulmonar intersticial bilateral. Quando os paciente melhoravam, notava-se a redução significativa nos níveis de IL-6, o que a torna um bom marcador para monitorar os pacientes (GARCIA, 2020).

Ademais, pacientes que apresentam sequências agudas de estresse, tem uma forte ativação da resposta imunológica e maior produção de interferons e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1 ou TNF- $\alpha$ , que pode contribuir para a potencialização da tempestade de citocinas vista na infecção (PETERS et al., 2021).

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo foi baseado em revisão bibliográfica de literatura do tipo descritivo, com abordagem qualitativa a partir do levantamento de dados nacionais e internacionais sobre o tema. Para o levantamento bibliográfico foi realizada uma busca eletrônica por trabalhos científicos publicados em bases de dados como, Scientific Electronic Library Online (SciELO), United States National Library of Medicine (PubMed) e Google Scholar, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “estresse psicológico”, “cortisol”, “sistema imunológico”, “COVID-19” e “citocinas” nos idiomas inglês e português.

Para realização do estudo foram seguidas as seguintes etapas: identificação do tema, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos estudos, avaliação e extração das informações, interpretação dos resultados e por último apresentação da revisão.

Foram selecionados artigos de língua inglesa ou portuguesa que apresentassem relevância ao tema e ao objetivo proposto. Além disso, foram incluídos dados oficiais divulgados por órgãos governamentais. Foram excluídos trabalhos que não apresentavam relevância ao tema abordado.

A pesquisa não apresentou riscos, pois não foi realizada com pessoas e/ou animais, nem direta, nem indiretamente. Este estudo promoveu conhecimento a respeito do comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse perante a pandemia de COVID-19.

Em seguida as publicações selecionadas foram lidas de forma completa, criteriosa e apresentadas em tabelas com as seguintes informações: título, autor, ano de publicação, base de dados, tipo de estudo, objetivo e resultados obtidos. Manteve-se a veracidade das ideias e conceitos dos autores para a discussão dos resultados.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para a presente revisão integrativa foram selecionados 10 artigos científicos dos quais a maioria pertencia a base de dados PubMed. Na tabela 1 foram listados os artigos que integraram a discussão.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos selecionados conforme autor, título, revista de publicação, base de dados e ano.

Nº	Autores	Títulos	Revista de publicação	Base de dados	Ano
1	KEMPURAJ et al.	COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation	The Neuroscientist	PubMed	2020
2	LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD.	Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome?	Stress And Health	PubMed	2020
3	PEREIRA et al.	A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa.	Research, Society And Development	Google Acadêmico	2020
4	PETERS et al.	To stress or not to stress: brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to sars-cov-2	Neurobiology Of Stress	PubMed	2021
5	PORRIVAHİ; SAGHAZADEH; REZAEI	Altered immunoemotional regulatory system in COVID-19: from the origins to opportunities.	Journal Of Neuroimmunology	PubMed	2021

6	RAONY et al.	Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: potential impacts on mental health.	Frontiers Immunology	In PubMed	2020
7	SANTOS	Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context.	Brain, Behavior, & Immunity – Health	PubMed	2020
8	SILVA et al.	Aspectos neurobiológicos do desenvolvimento de psicopatologias nos profissionais de saúde durante o enfrentamento à pandemia do SARS-CoV-2.	Revista de Medicina	Google Acadêmico	2021
9	SOUZA et al.	Níveis de Cortisol: Impactos sobre a Saúde Mental e a Imunidade.	Id on Line Revista de Psicologia	Google Acadêmico	2020
10	YANG et al.	Immune response of frontline medical workers providing medical support for Wuhan COVID-19 patients, China.	International Immunopharmacology	PubMed	2021

Fonte: Autoria própria.

Para a tabela 2, após leitura criteriosa, foi abordado o objetivo, tipo de estudo e resultados obtidos dos artigos utilizados.

Tabela 2 – Caracterização dos estudos selecionados quanto ao seu objetivo, tipo de estudo e seus resultados obtidos.

Nº	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados obtidos
1	O SARS-CoV-2 pode ativar monócitos / macrófagos, células dendríticas, células T, mastócitos, neutrófilos e induzir tempestade de	Revisão de literatura.	O estresse psicológico associado a COVID-19 e outras condições estressantes podem causar e exacerbar a ativação aguda e

	citocinas no pulmão. COVID-19 pode ativar mastócitos, neurônios, células gliais e células endoteliais. A infecção por SARS-CoV-2 pode causar estresse psicológico e neuroinflamação.		crônica dos mastócitos, que pode acelerar o início, a progressão e a gravidade da neuroinflamação e doenças neurodegenerativas.
2	Descrever como a exposição pré-existente ao estresse crônico interage sinergicamente com a patogênese da SARS-CoV-2, produzindo resultados potencialmente fatais.	Revisão de literatura pré-clínica e clínica.	Estresse psicológico pré-existente e a inflamação interagem com as respostas imunes à infecção por SARS-CoV-2, piorando seu prognóstico.
3	Realizar uma análise sobre as consequências na saúde mental advindas do período de isolamento social durante a pandemia de COVID-19 e de prenciar estratégias de enfrentamento para minimizá-las.	Revisão integrativa da literatura.	Indivíduos submetidos ao isolamento social estão mais suscetíveis a apresentar transtornos de saúde mental, devido à privação e contenção social, surgindo estresse, ansiedade e depressão. Os profissionais da saúde enfrentam os maiores desafios por estarem na linha de frente.
4	Motivar os esforços de pesquisas futuras para esclarecer se as intervenções psicossociais têm o potencial de otimizar as respostas neuroendócrino-imunes contra infecções virais respiratórias durante e após a pandemia de COVID-19.	Revisão narrativa da literatura.	O estresse é geralmente considerado patogênico, com dados abundantes apoiando um efeito neuroendócrino-imune prejudicial do estresse psicossocial crônico nas infecções virais. A redução do estresse psicossocial crônico pode, portanto, ter efeitos benéficos e potencialmente prevenir infecções ou contribuir para um curso mais brando das doenças respiratórias virais.
5	Explorar, em detalhes, os efeitos patológicos do bloqueio na imunidade e apresentar métodos sugeridos para melhorar nossas habilidades físicas, psicológicas e de saúde para combater a infecção viral no contexto da pandemia de COVID-19.	Revisão bibliográfica	A solidão e as preocupações subsequentes com a pandemia durante o distanciamento social, a quarentena e o bloqueio são estressores psicossociais que afetam negativamente o sistema imunológico. Esses efeitos ocorrem por meio de mecanismos controlados pelo SNS e pelo eixo HPA que alteram a regulação imunológica, ou seja, a

			CTRA, que promove a inflamação e diminui as respostas antivirais, levando à proteção inadequada contra doenças virais.
6	Entender como a relação entre SARS-CoV-2 / hospedeiro pode possivelmente prejudicar as interações entre os sistemas imunológico, nervoso e endócrino, levando a sintomas psiquiátricos.	Revisão bibliográfica	Foi demonstrado que pessoas solitárias apresentam várias desregulações imunológicas, como a expressão regulada positivamente de genes de citocinas pró-inflamatórias. Portanto, é possível que alterações no sistema imunológico estejam envolvidas nos impactos negativos da solidão na saúde mental. Assim, é concebível que mediadores inflamatórios também estejam envolvidos no impacto da quarentena na saúde mental, durante o COVID-19.
7	Apontar questões sobre os efeitos da pandemia Covid-19 em condições como isolamento e baixo nível socioeconômico, ou seja, como se relaciona com o estresse.	Revisão bibliográfica	Uma análise de representação do transcriptoma mostrou expansão relativa do transcriptoma de monócitos pró-inflamatórios imaturos em células mononucleares do sangue periférico de pessoas sujeitas a estresse social crônico (baixo nível socioeconômico) e não humanos (camundongos) sujeitos a derrota social repetida.
8	Compreender as alterações neurobiológicas que ocorrem em profissionais da área de saúde atuantes na pandemia, devido aos estressores crônicos, bem como os problemas psicológicos associados a tais mudanças.	Revisão bibliográfica integrativa	Os profissionais de saúde que atuam no enfrentamento da Covid-19 estão submetidos a situações de estresse agudo e crônico, acarretando no desencadeamento de reações como anormalidades no eixo HPA alterações nas monoaminas; aumento da inflamação; além da diminuição da neurogênese e neuroplasticidade, o que leva ao desenvolvimento de distúrbios psicológicos.

9	Identificar a influência dos níveis de cortisol na imunidade e na saúde mental.	Revisão integrativa da literatura	Conforme os achados, o Cortisol em níveis altos está mais relacionado aos estressores psicossociais e também a depressão, quando baixo. Sob o âmbito da imunidade, alto nível do hormônio está relacionado com a redução do sistema imunológico, e em níveis baixos exacerba a resposta imunológica, fazendo com que haja uma resposta inflamatória exagerada, aumentando assim os riscos de suscetibilidade a alguns patógenos.
10	Avaliar a resposta imunológica de médicos e enfermeiras da linha de frente que tratam e cuidam de pacientes Wuhan COVID-19.	Estudo retrospectivo	O estudo envolveu 76 profissionais e 152 controles, que mostrou alterações em células imunológicas do profissionais após fornecer suporte para os pacientes. A COVID-19 eleva os níveis de estresse na equipe médica e causa uma sobrecarga psicológica.

Fonte: Autoria própria.

As discussões foram distribuídas em dois eixos temáticos: Fatores de estresse nos profissionais de saúde no combate a pandemia; e Estresse associado ao isolamento: influencia imunológica para a infecção do SARS-CoV-2; abordando os estudos relatados nas Tabelas 1 e 2.

#### 4.1 Fatores de estresse nos profissionais de saúde no combate a pandemia

Yang e colaboradores (2021) realizaram um estudo retrospectivo objetivando avaliar a resposta imunológica de médicos e enfermeiras da linha de frente que tratavam e cuidavam de pacientes de Wuhan com COVID-19. Inicialmente todos foram testados para o vírus SARS-CoV-2 obtendo resultado negativo. Também foram excluídos médicos que tivessem doenças físicas ou psíquicas. O estudo envolveu 76 profissionais e 152 controles, que mostrou alterações em células imunológicas do profissionais após fornecerem suporte para os pacientes. A COVID-19 eleva os níveis de estresse na equipe médica e causa uma sobrecarga psicológica.

Ainda, as mulheres responderam ao estresse agudo de uma forma mais pró-inflamatória e sofreram mais mudanças nas células imunológicas. Também foi mostrado que o estresse psicossocial regula a resposta imune através da ativação do SNS e do eixo HPA, promovendo a liberação de neurotransmissores catecolaminérgicos e corticosterona. Dessa forma, o estresse está envolvido na mudança das células imunológicas e pode tornar os profissionais mais suscetíveis ao vírus.

O mesmo foi constatado no estudo de Dos Santos (2020) em que cerca de 194 cidades na China foram estudadas. Uma amostra de 1210 respostas teve como resultado 54% de impacto psicológico moderado ou severo constatado, 29% de sintomas de ansiedade e 17% sintomas depressivos. Fatores que sobrecarregam o estado mental dos profissionais são: aumento de casos suspeitos e confirmados; aumento das horas trabalhadas; esgotamento de equipamentos de proteção individual; notícias sobre a pandemia; e ausência de tratamento de doença. Entretanto, ainda são necessários estudos mais aprofundados sobre os efeitos do estresse nos profissionais e a resposta imunológica.

Para Pereira et al. (2020), os profissionais da saúde estão em um grupo de estado de vulnerabilidade específica e enfrentam maiores desafios impostos pela pandemia. Muitos deles sofrem com o medo de serem infectados, adoecer e morrer, infectar outras pessoas, decepção por não conseguirem salvar vidas, e outros.

Outro estudo, comparando médicos e enfermeiros, demonstrou que os enfermeiros eram mais propensos ao estresse que os médicos, visto que tinham mais contato próximo com os pacientes (KEMPURAJ et al., 2020).

Estudos recentes indicam que mulheres são menos afetadas pelo SARS-CoV-2 pelo fato de produzirem mais anticorpos que os homens que permanecem por um período mais prolongado em circulação. Além disso, a produção de IL-6 é menor em mulheres após a infecção viral (PETERS et al., 2021).

Silva et al. (2021) selecionaram 14 artigos para sua revisão integrativa buscando compreender as alterações neurobiológicas, devido o estresse crônico, em profissionais da saúde que atuaram durante a pandemia. Observou-se que a exposição a estressores psicológicos alteram vários mecanismos neurobiológicos, inclusive relacionados ao eixo HPA. Houve alteração do nível de monoaminas circulantes. A noradrenalina e o cortisol liberados em decorrência do estresse crônico

promove a ativação do SNS e liberação de citocinas, desencadeando uma resposta neuroinflamatória. A prevalência de depressão nos profissionais atingiu 50,7% e os sintomas relacionados ao estresse foi de 70,4% durante o período pandêmico.

#### **4.2 Estresse associado ao isolamento social: influência imunológica para a infecção do SARS-CoV-2**

Com o aumento exponencial no número de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, foi necessário utilizar o isolamento social. Essa medida teve um impacto sobre a saúde mental da população, desencadeando efeitos psicológicos negativos. Estudos comprovam que parte da população apresentava níveis moderados e graves de estresse, com sintomas de ansiedade e depressão, devido a vários fatores gerados pela pandemia, bem como, sua relação com o desregulações imunológicas (PETERS et al., 2021).

Estudos em animais fornecem importantes pistas sobre a relação do isolamento social com as consequências neurobiológicas. Em roedores, o estresse ocasionado pelo isolamento social pode levar a mudanças em diversos sistemas, como dopaminérgicos, adrenérgicos e outros. As mudanças englobam regiões do cérebro (como, hipocampo e córtex) de animais submetidos a estresse através do isolamento e alteram a síntese, liberação e até expressão do receptor (PETERS et al., 2021).

O estresse pode levar à hiperatividade do eixo HPA através do aumento na produção e liberação de corticosterona nos roedores. Os níveis alterados de glicocorticoides pode afetar a neurogênese hipocampal. Além disso, o estresse pode levar à neuroinflamação, com elevação nos níveis de receptores toll-like, IL-6, e TNF- $\alpha$  (RAONY et al., 2020; PORRIVAH; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021) no hipocampo, e ainda, níveis plasmáticos aumentados TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 e ACTH nos roedores testados (RAONY et al., 2020).

Quanto mais agudo é o estresse, mais forte será a ativação da resposta imune inata e maior será a produção de interferons e citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , que são aumentadas nas primeira 2 horas de exposição ao estresse. Além disso, estados de estresse elevados, como em casos de depressão, estão relacionados a um aumento crônico de grau baixo dessas citocinas. Em contrapartida, as citocinas podem afetar o eixo HPA, fechando um ciclo vicioso. Assim,

como o estresse crônico é considerado promotor das infecções virais, o estresse agudo pode estimular o sistema imune a se proteger de intrusos, estabilizando as barreiras no pulmão, intestino e pele (PETERS et al., 2021).

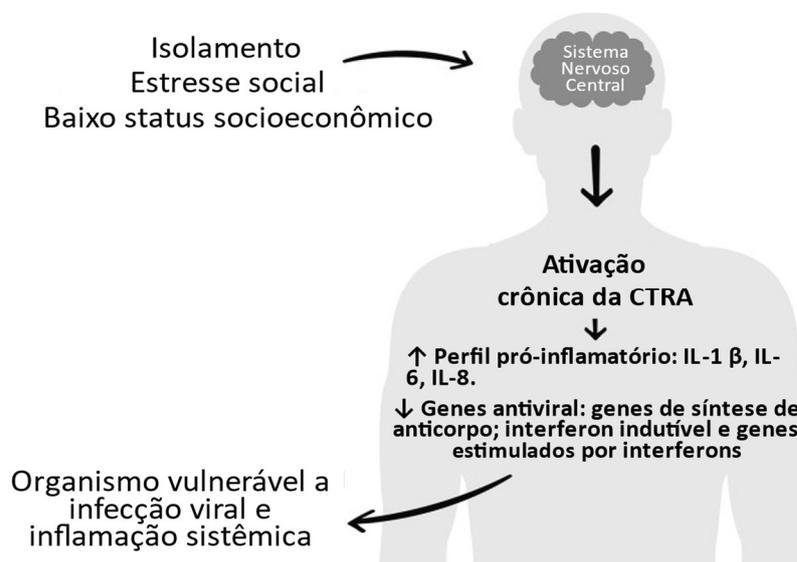
O estresse também pode ativar células imunes inatas presentes na derme, como os mastócitos, que passam a liberar histaminas e citocinas inflamatórias que alteram a função da barreira. Isso foi observado em um estudo que também mostrou o impacto negativo da ativação do eixo HPA em outras barreiras, como a intestinal. Além disso, os mastócitos respondem à infecção viral levando à função protetora. Entretanto, a ativação extensa aumenta a liberação de moléculas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF e TNF- $\alpha$ ) que aumentam a gravidade da doença (PETERS et al., 2021; KEMPURAJ et al., 2020).

Recentemente foi relatado que o isolamento e a solidão podem estar relacionados à inflamação sistêmica (com altos níveis de PCR e IL-6) na população (PORRIVAH; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021; RAONY et al., 2020; SANTOS, 2020). Diante disso, mostra-se a relação do sistema nervoso, imunológico e endócrino, alterando mecanismos nos circuitos imunes neuroendócrino e acarretando danos à saúde pelos processos de estresse de isolamento social (DOS SANTOS et al., 2020).

Também foi possível observar que piores condições socioeconômicas elevam marcadores inflamatórios, se associam a sintomas de ansiedade e depressão (RAONY et al., 2020; SANTOS, 2020) e levam a um pior resultado de COVID-19 (PETERS et al., 2021). Há um aumento de hormônios do estresse. Níveis consideráveis de cortisol foram encontrados no cabelo de pais e filhos de um estudo e 53 genes candidatos a resposta transcricional conservada à adversidade (CTRA) foram avaliados indicando regulação negativa da expressão de genes antiviral e regulação positiva da expressão de genes pró-inflamatórios em pessoas com baixo status socioeconômico (Figura 5) (SANTOS, 2020).

A mesma relação foi observada no estudo de Lamontagne; Pizzagalli; Olmstead (2020) e no estudo de Pourriyahi; Saghazadeh; Rezaei (2021), em que a CTRA se correlaciona com condições socioambientais, como o isolamento social, podendo aumentar genes que iniciam uma resposta inflamatória e diminuir os que promovem respostas antivirais.

**Figura 5** – Isolamento, estresse social ou baixo status socioeconômico promove a estimulação crônica de CTRA, que pode induzir a estimulação do perfil pró-inflamatório e inibição de genes antivirais, tornando o indivíduo vulnerável a infecções virais.



Fonte: Adaptada de Santos, 2020.

Tanto a COVID-19 quanto o estresse crônico ativam as vias de sinalização de NF-kB, levando a uma tempestade de citocinas, marcada pela hipersecreção de IL-1  $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (PORRIVAHÍ; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021; LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020).

É possível notar que o aumento de citocinas ocasionado pelo estresse crônico é relevante nas respostas pulmonares hiperinflamatórias bem como, no desenvolvimento de SDRA em pacientes com COVID-19 (LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020). Além disso, o estresse crônico afeta a mediação da expressão de gene antiviral inato e respostas imunológicas através da diminuição dos fatores de resposta ao interferon. O aumento da expressão de gene pró-inflamatório e a diminuição da expressão de gene antiviral aconteceria porque a regulação positiva da expressão do gene pró-inflamatório prepara o corpo para lidar com lesões e infecções que podem estar relacionadas com o estresse, como mostra a figura 5 (SANTOS, 2020).

Um estudo usando um modelo de macaco *rhesus*, demonstrou que a privação de interações sociais afetou os metabólitos de adrenalina e noradrenalina e a expressão de genes da resposta imune (SANTOS, 2020).

Em roedores, o estresse crônico se associou com a involução da glândula timo. Isso indica a diminuição significativa de células T e B, células NK e monócitos,

durante e após a exposição ao estresse. Este processo de migração de células imunológicas mediadas por hormônios adrenais mostra que o estresse pode promover maior risco de complicações da COVID-19 devido a alterações na transmissão de citocinas (LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020).

No estudo de Peters e colaboradores (2021), um aumento da glândula adrenal foi observado após a exposição ao estresse crônico em alguns camundongos, humanos e indivíduos com depressão. A reatividade individual ao estresse influencia as respostas inflamatórias. Camundongos expostos a interações diárias com um camundongo dominante apresentavam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-7 e IL-15. No entanto, camundongos dominantes apresentavam aumento na citocina anti-inflamatória IL-10. Existe uma semelhança observada em humanos, a alta percepção do estresse aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, nas quais podem iniciar uma resposta imune.

O estudo de Santos (2020) também demonstrou a presença de IL-6 em indivíduos estressados, inclusive que sofrem depressão. O mesmo foi visto no estudo de Lamontagne; Pizzagalli; Olmstead (2020), em que o estresse e a COVID-19 compartilham uma forma semelhante na elevação da secreção de IL-6 e está associada à morte nos casos de COVID-19.

Níveis elevados de cortisol, em pacientes com COVID-19 admitidos no hospital dentro de 48 horas, estavam correlacionados com a mortalidade da doença. Assim, condições de saúde pré-existentes que levam ao hipercortisolismo se associam à maior mortalidade por COVID-19 (PETERS et al., 2021; SOUZA et al., 2020).

O cortisol deprime a imunidade celular (liberação de citocinas) para evitar respostas inflamatórias excessivas (SOUZA et al., 2020). O hipocortisolismo facilita a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Assim, o hipocortisolismo também poderia relacionar-se com os elevados níveis de citocinas da resposta imune ao vírus, criando a tempestade de citocinas vista na patogenia da doença, devido a um estado compensatório conforme prevalece a resposta imunológica (PETERS et al., 2021; LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020).

A resposta imune mediada por células Th1 são ativadas em pacientes com COVID-19 e marcam o aumento de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, a tempestade de citocinas. Além disso, a resposta mediada por Th2 também é ativada e marca o aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10, que ajudam a

suprimir a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Os IFN tipo 1, que apresentam propriedades anti-inflamatórias e são importantes na restrição da replicação viral, são deficientes em pacientes com COVID-19, o que contribui para o aumento da patogênese da doença. (PETERS et al., 2021).

Em relação ao estresse agudo, respostas mediadas por células Th2 também ativam a produção de citocinas anti-inflamatórias. Já no estresse crônico, há uma supressão de citocinas (pró-inflamatórias) Th1, que são importantes para a imunidade (LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020).

Outro fator importante que poderia promover o aumento da patogênese da doença seria o feedback negativo e a regulação negativa de receptores de glicocorticoides, em que aumenta a produção de citocinas no decorrer da infecção viral (PORRIVAHÍ; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021). A administração de glicocorticoides em pacientes com COVID-19 pode ajudar a prevenir ou diminuir a elevação de citocinas, por causa de sua capacidade de conter a transmissão de IL-6 (LAMONTAGNE; PIZZAGALLI; OLMSTEAD, 2020).

Dessa forma, é notório a sinergia entre o estresse e a patogênese do SARS-CoV-2, produzindo resultados prejudiciais à saúde (PORRIVAHÍ; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021). Entretanto, ainda são necessários estudos futuros para entender os mecanismos que correspondem aos danos psicológicos causados pela pandemia (PETERS et al., 2021).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar o comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse perante a pandemia de COVID-19. Tal abordagem possibilitou estudar o aumento do estresse e sua consequência para o sistema imunológico, proporcionando uma nova perspectiva sobre como as condições sociais associadas a pandemia podem contribuir de maneira direta ou indireta para a progressão da doença.

A hipótese deste trabalho foi de que a exposição constante a situações estressoras causada pela pandemia de COVID-19 poderia alterar mecanismos fisiológicos relacionados com os níveis de hormônios responsáveis por promover o estresse, o que tende a afetar diretamente o sistema imunológico, eventualmente alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, podendo comprometer a imunopatologia da doença COVID-19, e consequentemente aumentando a vulnerabilidade à infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

Diante dos resultados obtidos, constatou-se que o estresse durante a pandemia afetou o sistema imunológico alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, aumentando a patogênese viral e alterou células imunológicas dos profissionais da saúde após serem expostos a fatores estressantes. É importante evidenciar que o isolamento social é uma medida importante para evitar aumento de casos de COVID-19, porém é prejudicial à saúde mental. Desse modo, estratégias podem ser utilizadas para reduzir o estresse psicológico, através de intervenção psicológica, e resolução de desigualdades socioeconômicas. Além disso, estudos mais aprofundados são necessários para entender a interação do estresse com o sistema imunológico.

## REFERÊNCIAS

BRANDÃO, Simone Cristina Soares; SILVA, Emmanuelle Tenório Albuquerque Godoi de Barros e; RAMOS, Júlia de Oliveira Xavier; MELO, Leila Maria Magalhães Pessoa de; SARINHO, Emanuel Sávio Cavalcanti. **COVID-19, Imunidade, Endotélio e Coagulação: Compreenda a Interação**. Recife, 2020. Disponível em: <https://attena.ufpe.br/handle/123456789/37570>. Acesso em: 18 out. 2021.

BIEGER, Milena; SCHONS, Laís Hilgert; SIEBERT, Cassiana. Alterações imunológicas relacionadas ao estresse em período acadêmico. **Revista Perspectiva: Ciência e Saúde**, [S.l.], v. 6, n. 1, 2021.

DO NASCIMENTO, Catarina Bárbara Chiocca; MARCHIORI, Marcelo Fiori; CAMPO, Vanessa Leiria; ZINI, Monica Magalhães Costa. SARS-CoV2 e Covid-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 2, p. 122-158, 2020. Disponível em: <https://periodicos.baraodemaua.br/index.php/cse/article/view/131/99>. Acesso em: 18 out. 2021.

DOS SANTOS, Ingrid Aparecida Mendes; ACCORSI, Daniela Xavier; ACCORSI, Juliana Xavier; BOHAC, Silvia; CHIN, Chung Man. COVID-19 e Saúde Mental. **Ulakes Journal Of Medicine**. [S.l.], p. 88-97, 2020. Disponível em: <http://189.112.117.16/index.php/ulakes/article/view/272>. Acesso em: 18 set. 2021.

FACCINI, Amanda Magnago; SILVEIRA, Bianca Moa da; RANGEL, Rylari Tavares; SILVA, Valmir Laurenno. **Influência do estresse na imunidade: Revisão bibliográfica**. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v. 15, n. 3, p. 64-71, 2020. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/312/235>. Acesso em: 25 ago. 2021

FERREIRA, Regina Sueli Fernandes. **O estresse vivenciado por enfermeiros no pronto socorro de um hospital geral**. 2011, 61 f. Orientador: Prof. Ms. Johny Carlos de Queiroz. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - Facene, Mossoró, 2011. Disponível em: <http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/ae27c92db3d1ba29b6f16bf913b3ba6d.pdf>. Acesso em: 18 out. 2021.

FOGAÇA, Priscila Carvalho; AROSSI, Guilherme Anzilero; HIRDES, Alice. Impacto do isolamento social ocasionado pela pandemia COVID- 19 sobre a saúde mental da população em geral: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.l.], v. 10, n. 4, p. e52010414411, 21 abr. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14411>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14411>. Acesso em: 29 ago. 2021.

GARCÍA, Luis F.. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. **Frontiers In Immunology**, [S.l.], v. 11, [S.n.], p. 1441, 16 jun. 2020.

Frontiers Media SA. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612615/>. Acesso em: 18 out. 2021.

GONZÁLEZ, Félix H. D. Hormônios da Glândula Adrenal. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de, 2005. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/adrenal.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.

KEMPURAJ, Duraisamy; SELVAKUMAR, Govindhasamy Pushpavathi; AHMED, Mohammad Ejaz; RAIKWAR, Sudhanshu P.; THANGAVEL, Ramasamy; KHAN, Asher; ZAHEER, Smita A.; IYER, Shankar S.; BURTON, Casey; JAMES, Donald. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. **The Neuroscientist**, [S.l.], v. 26, n. 5-6, p. 402-414, 18 jul. 2020. SAGE Publications. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1073858420941476>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684080/>. Acesso em: 27 set. 2021.

LAMONTAGNE, Steven J.; PIZZAGALLI, Diego A.; OLMSTEAD, Mary C.. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? **Stress And Health**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 401-414, 26 dez. 2020. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/smi.3017>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315291/>. Acesso em: 31 out. 2021.

MARANHÃO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Maranhão contra o coronavírus. 2021. Disponível em: <https://www.corona.ma.gov.br/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Histórico da pandemia de COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 20 ago. 2021

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Painel do Coronavírus da OMS. 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/> . Acesso em: 20 ago. 2021

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Segundo OMS, 90% da população mundial sofre com estresse. 2019. Disponível em: <https://www.tribunapr.com.br/arquivo/vidasaude/segundo-oms-90-da-populacao-mundial-sofre-com-estresse/>. Acesso em: 18 set 2021

PEREIRA, Mara Dantas; OLIVEIRA, Leonita Chagas de; COSTA, Cleberson Franclin Tavares; BEZERRA, Claudia Mara de Oliveira; PEREIRA, Míria Dantas; SANTOS, Cristiane Kelly Aquino dos; DANTAS, Estélio Henrique Martin. A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.l.], v. 9, n. 7, p. 1-35, 5 jun. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4548>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4548/4043>. Acesso em: 22 out. 2021.

PETERS, Eva M.J.; SCHEDLOWSKI, Manfred; WATZL, Carsten; GIMSA, Ulrike. To stress or not to stress: brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to sars-cov-2. **Neurobiology Of Stress**, [S.l.], v. 14, p.

100296, maio 2021. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100296>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527083/>. Acesso em: 31 out. 2021.

POURRIYABI, Homa; SAGHAZADEH, Amene; REZAEI, Nima. Altered immunoemotional regulatory system in COVID-19: from the origins to opportunities. **Journal Of Neuroimmunology**, [S.l.], v. 356, p. 577578, jul. 2021. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577578>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933818/>. Acesso em: 18 out. 2021.

RAONY, Ícaro; FIGUEIREDO, Camila Saggiore de; PANDOLFO, Pablo; GIESTAL-DE-ARAUJO, Elizabeth; BOMFIM, Priscilla Oliveira-Silva; SAVINO, Wilson. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: potential impacts on mental health. **Frontiers In Immunology**, [S.l.], v. 11, p. 1170, 27 maio 2020. Frontiers Media SA. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574266/>. Acesso em: 31 out. 2021.

ROCHA, Thalita Pereira de Oliveira; SILVA, Caio Oliveira; MATOS, Mateus Santos; CORREA, Flávia Batista; BURLA, Rogério da Silva. ANATOMOFISIOLOGIA DO ESTRESSE E O PROCESSO DE ADOECIMENTO. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 31-37, 21 dez. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.198.vol.13.n2.2018>. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/198>. Acesso em: 18 out. 2021.

SANTOS, Rafaela Pinheiro Lemos dos. **Sono, sedentarismo e estresse em escolares dos anos finais do ensino fundamental e do ensino médio**: uma revisão bibliográfica. 2017. 19 f. Orientadora: Dr. Lídia Mara Bezerra. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Educação Física) - Universidade de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/22775>. Acesso em: 25 out. 2021.

SANTOS, Rodrigo Mattos dos. Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, [S.l.], v. 7, [S.n], p. 100103, ago. 2020. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100103>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835298/>. Acesso em: 25 out. 2021.

SANTOS, Théo de Araújo; TAVARES, Natália Machado; MENGEL, José. Imunopatogênese da COVID-19. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M.L.; PINTO JUNIOR, E.P.; ARAGÃO, E. **Construção de Conhecimento no Curso da Pandemia de Covid-19**: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: EDUFBA, 2020. p 1-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.9771/9786556300443.005>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/346999831\\_Imunopatogenese\\_da\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/346999831_Imunopatogenese_da_COVID-19). Acesso em: 18 out. 2021.

SILVA, Gisele Carvalho; SANTOS, Maria Júlia Moura Nascimento; MAGALHÃES, Pedro Renan de Melo; BEM JUNIOR, Luiz Severo. Aspectos neurobiológicos do desenvolvimento de psicopatologias nos profissionais de saúde durante o enfrentamento à pandemia do SARS-CoV-2. **Revista de Medicina**, [S.l.], v. 100, n.

1, p. 49-56, 17 mar. 2021. Universidade de São Paulo, Agencia USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i1p49-56>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/174990/169926>. Acesso em: 22 out. 2021.

SILVA, Rodrigo Marques da; GOULART, Carolina Tonini; GUIDO, Laura de Azevedo. Evolução histórica do conceito de estresse. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**. Santa Maria – RS, v. 7, n. 2, p. 148-156, 2018. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/316/225>. Acesso em: 25 out. 2021.

SOUZA, Emídio José de; MARQUES, Maria Helena Vieira Pereira; NÓBREGA, Déborah Alcântara Balduino da ; ARRAIS, Lara Tavares Teles; SOUZA, Milena Nunes Alves de. Níveis de Cortisol: Impactos sobre a Saúde Mental e a Imunidade. **Id on Line Revista de Psicologia**. Patos, Dezembro/2020, vol.14, n.53, p. 935-949. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2860/4607#>. Acesso em: 18 set 2021

YANG, Juanjuan; WANG, Qian; ZHANG, Shuqun; LI, Zongfang; JIANG, Wei. Immune response of frontline medical workers providing medical support for Wuhan COVID-19 patients, China. **International Immunopharmacology**, [S.l.], v. 94, p. 107479, maio 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107479>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618296/>. Acesso em: 31 out. 2021.