

estresse

Como ele abala as defesas do

O conceito de que o estresse está relacionado ao enfraquecimento das defesas imunológicas é bastante conhecido. O ressurgimento do herpes labial, por exemplo, é com frequência associado a essa condição. E quem nunca ficou gripado após um período de intenso estresse? Pesquisas recentes no ramo da psiconeuroimunologia estão fornecendo algumas explicações sobre as vias pelas quais o estresse afeta o sistema imunológico, modulando as respostas de defesa do organismo.

Moisés Evandro Bauer
 Instituto de Pesquisas Biomédicas
 e Faculdade de Biociências,
 Pontifícia Universidade Católica
 do Rio Grande do Sul

Graças aos avanços revolucionários na medicina, em especial nas últimas décadas, e às estratégias de saúde pública, as doenças que hoje afligem boa parte da humanidade são bem diferentes das que eram comuns há um século: não temos que nos preocupar com doenças infecciosas (exceto Aids e tuberculose) ou com doenças relacionadas à falta de higiene ou à nutrição inadequada.

As doenças que atingem o ser humano agora são aquelas caracterizadas pelo acúmulo lento e progressivo de danos, como as doenças cardiovasculares, o câncer e os derrames. Embora não seja agradável morrer de qualquer dessas doenças, elas certamente representam uma grande mudança em relação à possibilidade de falecer antes dos 30 anos devido a uma doença infecciosa, como aconteceu, por exemplo, com a peste negra, que dizimou milhões de pessoas na Idade Média.

Acompanhando essa alteração no padrão de doenças, surgiram mudanças na maneira como as percebemos. Entendemos, em especial, que o estresse – quadro de distúrbios físicos e emocionais provocado por diferentes tipos de fatores que alteram o equilíbrio interno do organismo – pode nos tornar doentes. Uma mudança na medicina foi o entendimento de que muitas das doenças de acúmulo de danos podem ser causadas ou agravadas pelo estresse (ver ‘O estresse e as doenças’ em *CH* nº 99).

Um dos primeiros cientistas a demonstrar experimentalmente a ligação do estresse com o enfraquecimento do sistema imunológico foi o microbiólogo francês Louis Pasteur (1822-1895). Em estudo pioneiro, no final do século 19, ele observou que galinhas expostas a condições estressantes eram mais suscetíveis a infecções bacterianas (bacilos de antraz) que galinhas não estressadas. Desde então, o estresse é tido como um fator de risco para inúmeras patologias que afligem as sociedades humanas (figura 1).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, o estresse afeta mais de 90% da população mun-

Doenças associadas ao estresse crônico



Patologias cardiovasculares

(arteriosclerose, derrames)

Metabólicas

(diabetes insulino-resistente ou tipo 2)

Gastrointestinais

(úlceras, colite)

Distúrbios do crescimento

(nanismo psicogênico,
aumento do risco de osteoporose)



Reprodutivas

(impotência, amenorréia,
aborto espontâneo)

Infeciosas

(herpes labial, gripes e resfriados)

Reumáticas

(lúpus, artrite reumatóide)

Câncer

Depressão

corpo?



Figura 1. Diversos estudos já revelam uma associação entre o estresse crônico e muitas doenças, entre elas o câncer

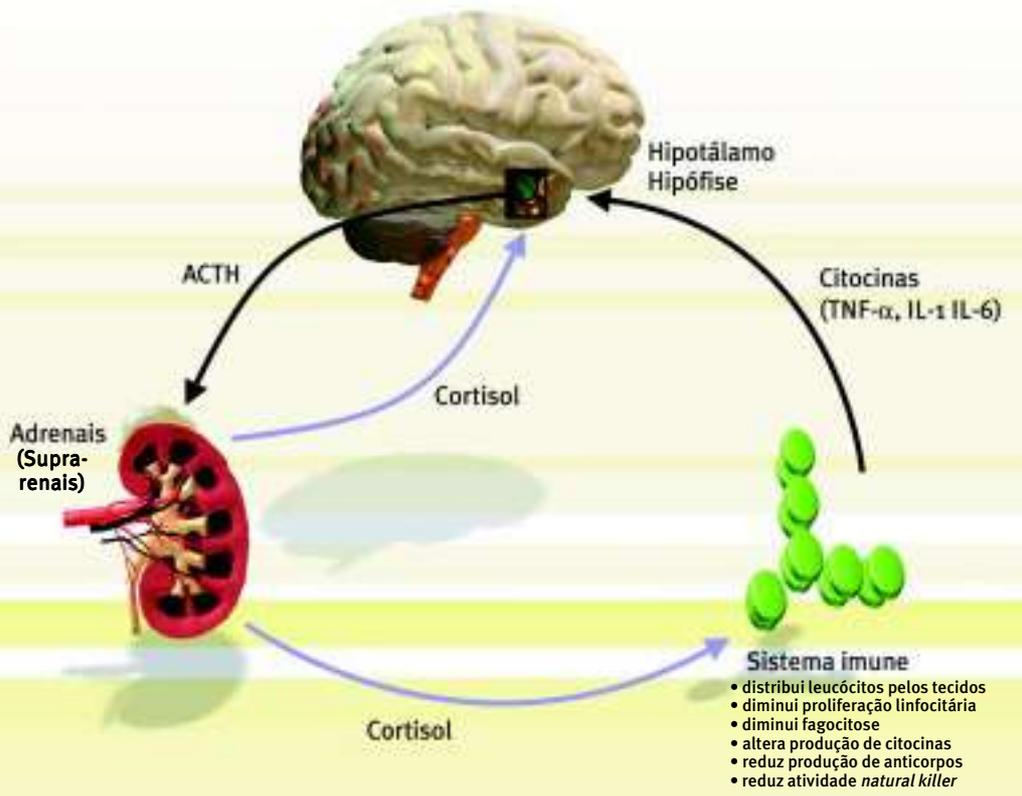


Figura 2. O estresse ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal: a hipófise anterior libera o hormônio ACTH, que induz a liberação de cortisol – principal hormônio regulador do sistema imunológico – pelo córtex das glândulas adrenais

doenças degenerativas (como o mal de Alzheimer, que causa demência) e outros.

Um terceiro tipo de estressor pode ainda ser considerado: as infecções. Vírus, bactérias, fungos ou parasitas que infectam o ser humano induzem a liberação de citocinas (proteínas com ação regulatória) pelos macrófagos, os glóbulos brancos (células sanguíneas) especializados na destruição, por fagocitose, de qualquer invasor do organismo. As citocinas, por sua vez, ativam um importante mecanismo endócrino

dial e é considerado uma epidemia global que não mostra sua verdadeira fisionomia. Na verdade, sequer é uma doença em si: é uma forma de adaptação e proteção do corpo contra agentes externos ou internos.

A RESPOSTA FISIOLÓGICA AO ESTRESSE

O célebre endocrinologista canadense Hans Selye (1907-1982) foi o primeiro a formular o conceito de estresse. Ele observou que organismos diferentes apresentam um mesmo padrão de resposta fisiológica para uma série de experiências sensoriais ou psicológicas que têm efeitos nocivos em órgãos, tecidos ou processos metabólicos (ou são percebidas pela mente como perigosas ou nocivas). Tais experiências são, portanto, descritas como ‘estressoras’.

Estressores sensoriais ou físicos envolvem um contato direto com o organismo. Estariam incluídos nesse caso subir escadas, correr uma maratona, sofrer mudanças de temperatura (calor ou frio em excesso), fazer vôo livre ou *bungee jumping* etc. Já o estresse psicológico acontece quando o sistema nervoso central é ativado através de mecanismos puramente cognitivos (que envolvem a mente), sem qualquer contato com o organismo. Exemplos de estresse psicológico são brigar com o cônjuge, falar em público, vivenciar luto, mudar de residência, fazer exames na escola, cuidar de parentes com

(hormonal) de controle do sistema imunológico.

A reação do organismo aos agentes estressores tem um propósito evolutivo. É em essência uma resposta ao perigo, que Selye dividiu em três estágios. No primeiro estágio (‘alarme’), o corpo reconhece o estressor e ativa o sistema neuroendócrino. As glândulas adrenais, ou supra-renais, passam então a produzir e liberar os hormônios do estresse (adrenalina, noradrenalina e cortisol), que aceleram o batimento cardíaco, dilatam as pupilas, aumentam a sudorese e os níveis de açúcar no sangue, reduzem a digestão (e ainda o crescimento e o interesse pelo sexo), contraem o baço (que expulsa mais hemácias, ou glóbulos vermelhos, para a circulação sanguínea, o que amplia o fornecimento de oxigênio aos tecidos) e causa imunossupressão (ou seja, redução das defesas do organismo).

A função dessa resposta fisiológica é preparar o organismo para a ação, que pode ser de ‘luta’ ou ‘fuga’ ao estresse. Uma gazela atacada por um leão na savana africana precisa exatamente dessas alterações orgânicas para tentar sobreviver nos minutos seguintes.

No segundo estágio (‘adaptação’), o organismo repara os danos causados pela reação de alarme, reduzindo os níveis hormonais. No entanto, se o estresse continua, o terceiro estágio (‘exaustão’) começa e pode provocar o surgimento de uma doença associada à condição estressante. O estresse agudo repetido inúmeras vezes pode, por essa razão,

trazer conseqüências desagradáveis, incluindo disfunção das defesas imunológicas. De modo geral, pode-se afirmar que o organismo humano está muito bem adaptado para lidar com estresse agudo, se ele não ocorre com muita freqüência. Mas quando essa condição se torna repetitiva ou crônica, seus efeitos se multiplicam em cascata, desgastando seriamente o organismo.

COMO O ESTRESSE ALTERA O SISTEMA IMUNE?

O estresse está associado à liberação de hormônios que, além de alterar vários aspectos da fisiologia, têm ainda um efeito modulador das defesas do organismo. Em humanos, o principal hormônio com essas funções é o cortisol (glicocorticóide).

Os níveis de cortisol no sangue aumentam drasticamente após a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que ocorre durante o estresse e a depressão clínica (figura 2). Esse hormônio então liga-se a receptores presentes no interior dos leucócitos (glóbulos brancos), ocasionando, na maioria dos casos, uma imunossupressão.

Um dos efeitos bem conhecidos do cortisol, tanto durante o estresse quanto no caso do uso terapêutico dos glicocorticóides sintéticos, é a regulação da migração dos leucócitos pelos tecidos do corpo (figura 3). Após o estresse, por exemplo, ocorre um aumento expressivo do número sangüíneo de neutrófilos (leucócitos envolvidos na resposta inflamatória) e uma redução importante na contagem de linfócitos (leucócitos envolvidos na fase reguladora e disparadora da resposta imune). Entre os linfócitos, porém, verifica-se um aumento importante na contagem de células *natural killer*, que vigiam contra o surgimento de tumores e combatem infecções virais.

É importante salientar que as mudanças no número dessas células na circulação decorrem da ação do cortisol e da noradrenalina, que promovem uma mi-

gração temporária de leucócitos do sangue para os tecidos ou vice-versa. Essa migração é coordenada através da ligação dessas substâncias a moléculas de adesão celular, presentes na superfície dos leucócitos e dos vasos sangüíneos.

A migração, a distribuição e a localização dos leucócitos no organismo são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas imunológicas. Estudos demonstraram que, durante a terapia com glicocorticóides (ou no estresse crônico), os linfócitos migram para a medula óssea, talvez como uma proteção contra os efeitos nocivos dos níveis elevados de glicocorticóides circulantes.

Além disso, estudos recentes liderados pelo endocrinologista norte-americano Bruce McEwen, da Universidade de Rockefeller, confirmaram que, durante o estresse psicológico em ratos, os linfócitos migram para a pele, onde se tornam ativos. Esse mecanismo deve ter um propósito evolutivo, já que a pele é uma importante barreira às infecções. O estresse, portanto, poderia aumentar as defesas, mobilizando mais soldados (linfócitos) para um campo de batalha importante no processo de luta ou fuga ao estressor. Novamente, podemos citar o exemplo da gazela fugindo do leão faminto: o animal pode se ferir na fuga e, acumulando mais linfócitos em sua pele, ampliaria as chances de combater as infecções nesse tecido.

Os hormônios do estresse também alteram várias funções dos linfócitos. Quando uma infecção se instala, essas células de defesa têm, por exemplo, a capacidade de se multiplicar, o que aumenta as chances de remover o agente infeccioso. Diversos estudos têm demonstrado que o estresse crônico diminui a proliferação linfocitária, o que também acontece na depressão clínica.

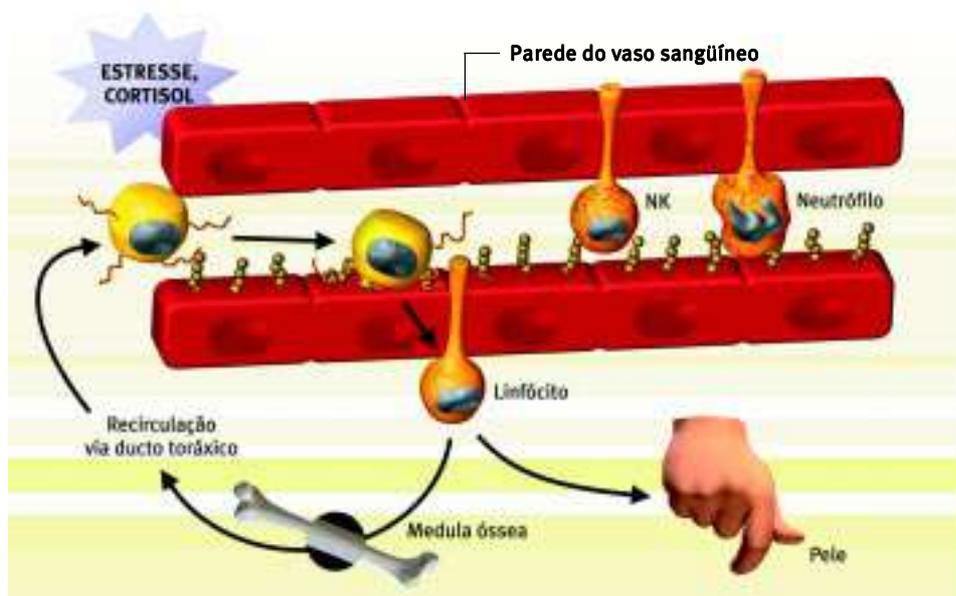
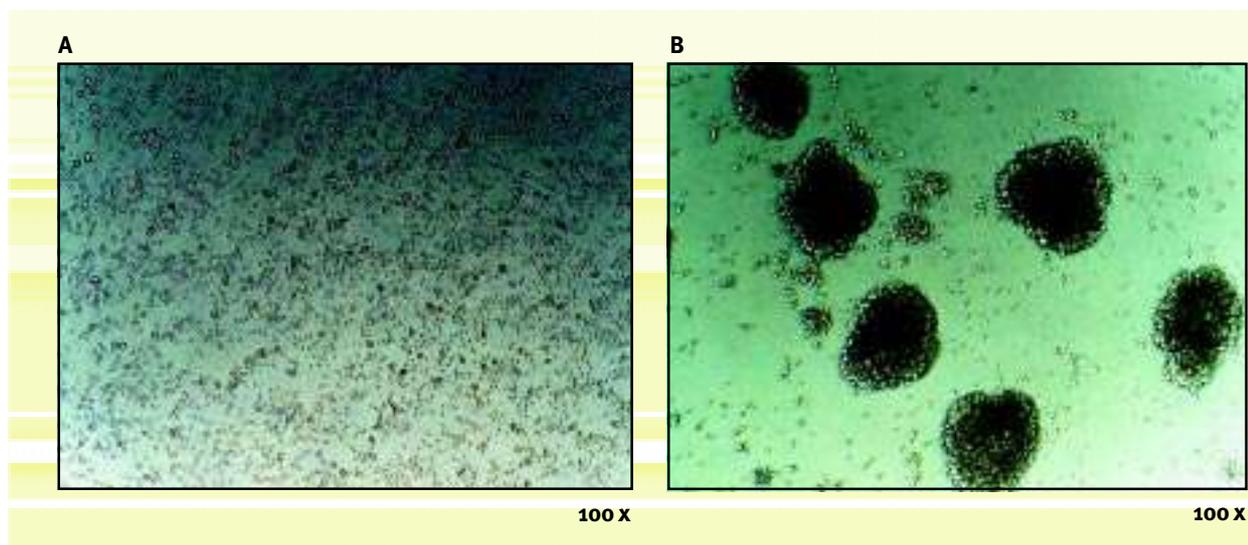


Figura 3. Durante o estresse ou o tratamento com glicocorticóides, há uma redução temporária do número de linfócitos e aumento do de neutrófilos e células *natural killer* no sangue – os linfócitos parecem migrar para a medula óssea e a pele (tecido em que permanecem ativados)



Um grupo-modelo para estudos sobre o estresse crônico em humanos é o dos *caregivers* – pessoas que cuidam de cônjuges com demência (como no caso do mal de Alzheimer). Essa é uma tarefa árdua, que exige atenção nas 24 horas do dia, e na qual o indivíduo percebe a lenta desintegração do paciente.

Pesquisa com *caregivers* desenvolvida pelo autor deste artigo na Universidade de Bristol (Inglaterra) demonstrou o impacto do estresse crônico sobre o sistema imunológico de idosos saudáveis. Linfócitos de *caregivers* de pacientes com Alzheimer apresentavam reduzida proliferação *in vitro*, quando estimulados com fito-hemaglutinina (lectina extraída do feijão vermelho), em comparação com linfócitos de outros idosos saudáveis e não estressados, usados como grupo-controle (figura 4). Essa redução na capacidade dos linfócitos de se multiplicar (através de mitose) foi associada a uma redução na produção de interleucina-2, uma citocina importante, liberada por um tipo determinado de glóbulo branco (as células T) e capaz de ativar e induzir a proliferação celular.

O estresse também altera a resposta humoral do sistema imunológico. Essa resposta é a produção de anticorpos e proteínas do complemento (grupo de proteínas da circulação que, ativadas por fatores imunológicos ou certas substâncias invasoras, tornam-se enzimas e induzem reações de defesa). Estudo liderado pela neuroendocrinologista Nola Shanks, também em Bristol, demonstrou que os *caregivers* têm uma baixa resposta clínica na produção de anticorpos contra a vacinação para influenza (um dos vários tipos de vírus da gripe). Esse resultado indica que em indivíduos cronicamente estressados o risco de desenvolvimento de doenças infecciosas aumenta, em especial nos idosos que já têm suas defesas debilitadas.

Além disso, o estudo verificou que essas pessoas

apresentam níveis elevados de cortisol, em comparação com indivíduos não-estressados, confirmando o papel dos glicocorticóides na regulação das defesas do organismo. Também foi constatado que o estresse crônico pode induzir, em indivíduos submetidos a ele, um quadro endócrino característico de pacientes com depressão: pode causar resistência adquirida aos glicocorticóides, através da redução da sensibilidade do cérebro para detectar a presença dessas substâncias no sangue.

O estudo com *caregivers* mostrou ainda que linfócitos de pessoas cronicamente estressadas são resistentes ao tratamento *in vitro* com glicocorticóides, comparados com os de indivíduos do grupo-controle. Tal achado é relevante, já que glicocorticóides sintéticos são amplamente usados para controlar a resposta inflamatória em casos de asma e de doenças auto-imunes (como lúpus e artrite reumatóide). O tratamento, portanto, será prejudicado se os linfócitos tornarem-se insensíveis à medicação. Além disso, os hormônios do estresse, quando este é crônico, atuam nas células adiposas dos tecidos, tornando-as menos sensíveis à insulina – podendo promover resistência à insulina, que leva ao diabetes do tipo 2 (insulino-resistente). Não se sabe ainda se o estresse está associado a outras formas de resistência a medicamentos.

Além disso, o estresse psicológico e a depressão clínica reduzem a destruição de células tumorais realizada por células *natural killer*. Pesquisas do psiquiatra gaúcho Gabriel Gauer, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, demonstraram que pacientes com maiores níveis de depressão apresentam déficit da atividade *natural killer*. A redução da resposta celular pode explicar a maior incidência de câncer e de doenças virais nesses pacientes.

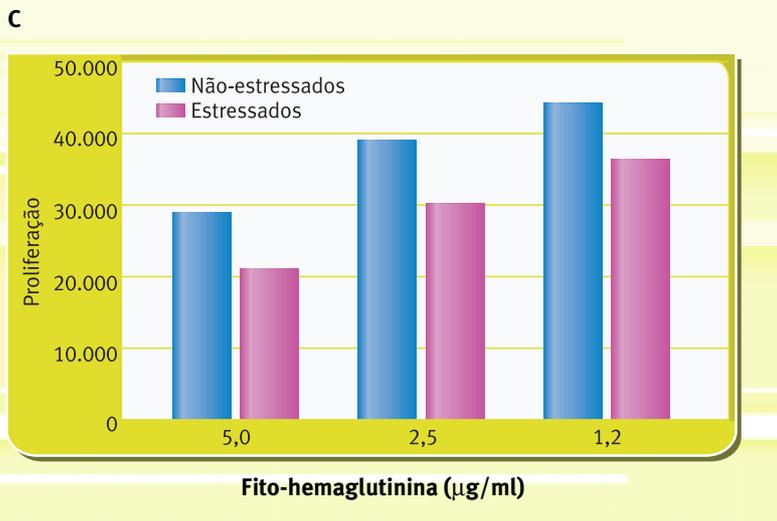


Figura 4. Avaliação (em laboratório) da proliferação de linfócitos em idosos que cuidam de cônjuges com Alzheimer (situação de estresse crônico): as imagens mostram linfócitos em cultura sem estímulo (em A) e linfócitos – células T – estimulados com a lectina fito-hemaglutina diferenciados em blastos e formando grumos de proliferação (em B), e o gráfico revela a redução da proliferação de células T nessas pessoas, em comparação com idosos não-estressados (em C)

O estresse e a depressão também levam a mudanças de comportamento que podem alterar o sistema imunológico. Por exemplo: os sintomas relacionados com a depressão, como anorexia, desnutrição e insônia, podem afetar o funcionamento das nossas defesas. Dessa maneira, a mudança de comportamento deve ser reconhecida como um importante fator em nossa relação com o sistema imunológico.

ESTRESSE CRÔNICO COMO FATOR DE RISCO

Várias pesquisas têm relacionado o estresse crônico com uma diminuição das defesas do organismo, levando ao desenvolvimento de doenças (câncer e outras) e de reações alérgicas e ao aumento da susceptibilidade a infecções como herpes, gripe e resfriado. Pesquisas do psicólogo norte-americano Sheldon Cohen, da Universidade Carnegie Mellon, empregando voluntários que receberam uma dose padrão do vírus do resfriado, comprovaram que pessoas expostas ao estresse simultaneamente à infecção tinham mais partículas virais na circulação e secretavam mais muco que os indivíduos não-estressados.

Foi também investigado – pelo imunologista Ronald Glaser, da Universidade de Ohio (Estados Unidos) – que estudantes de medicina vacinados contra o vírus da hepatite durante seus exames finais não desenvolveram uma proteção completa contra essa doença. Tais achados têm importantes implicações para as campanhas de imunização, já que pessoas vacinadas durante períodos de estresse podem não desenvolver uma proteção de anticorpos completa.

Estudos com animais sugerem que os mecanismos neuroendócrinos também podem estar envolvidos em outras infecções, inclusive Aids (causada

pelos vírus HIV), e permitem explicar por que o estresse crônico piora o curso clínico dessa doença. O estresse psicológico também aumenta a susceptibilidade de camundongos (cobaias freqüentes em pesquisas) à infecção com bactérias causadoras da tuberculose. Isso poderia explicar o aumento da incidência da tuberculose nas populações humanas modernas, cada vez mais estressadas.

O estresse vem sendo apontado como fator de risco para o desenvolvimento do câncer e a progressão da doença. Estudos com animais de laboratório demonstraram que essa condição acelera o crescimento de vários tumores. Também já foi verificado que pacientes com câncer com acompanhamento psicoterápico ou apoio social têm maior expectativa de vida. A relação do estado psicológico do paciente com a reação ao tratamento, e com a resposta imune, vem sendo investigada no Laboratório de Imunoreumatologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUC-RS.

O estresse psicológico é, de modo geral, um fator de risco importante para o desenvolvimento de inúmeras doenças. Nesse aspecto, um mistério a ser explicado é por que alguns indivíduos convivem melhor com o estresse do que outros. Talvez isso esteja relacionado com fatores genéticos ou sociais. De qualquer forma, essas pessoas são uma dica viva para aprendermos a conviver melhor com o estresse e a sofrer menos as suas conseqüências.

Mais de um século após os experimentos pioneiros de Pasteur, a área de pesquisa interdisciplinar psiconeuroimunologia começa a vislumbrar os mecanismos celulares e moleculares que tornam o organismo mais vulnerável às doenças. Agora, no início do novo milênio, a ciência começa a reconhecer que os sistemas nervoso, endócrino e imunológico estão mais interligados do que se pensava antes. No entanto, ainda estamos vendo apenas a ponta do *iceberg*, e precisaremos ainda de muitas pesquisas para compreender uma questão intrigante: por que adoecemos? ■

Sugestões para leitura

- ADER, R., FELTEN, D. & COHEN, N. (ed.) *Psychoneuro-immunology*, San Diego, Academic Press, 2001.
- BAUER, M. et al. 'Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids', in *Journal of Neuroimmunology*, v. 103, p. 84, 2000.
- McEWEN, B. et al., 'The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions', in *Brain Research Reviews*, v. 23, p. 79, 1997.
- SAPOLSKY, R. *Why zebras don't get ulcers*, Nova Iorque, W. H. Freeman, 1998.
- VEDHARA, K. et al. 'Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination', in *Lancet*, v. 353, p. 627, 1999.