**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

Ana Elisa Silva de Assis

Maria Luiza Porfírio

Orientador: Prof. Ms. Mauro de Meira Mesquita

**Efeitos da ansiedade sobre o sistema imunológico**

**Uma Revisão**

**Goiânia**

**2021**

**RESUMO**

A ansiedade é conceituada como um sentimento de medo marcado por desconforto e apreensão, que em casos de perigo, prepara o indivíduo com o intuito de autoproteção, acompanhado de uma resposta autônoma, passa a ser patológica quando os sentimentos de medo e ansiedade aparecem de modo excessivo, apresentando perturbações comportamentais, diferenciando da ansiedade fisiológica por uma ação maior intensidade. Oestudo justifica-se por esclarecer como o sistema imunológico reage sob ação da ansiedade, e em qual estado a ansiedade se torna um problema sério de saúde, analisando assim os efeitos estimulativos ou imunodepressores, partindo de uma concepção do sistema imunológico integrado com os sistemas endócrino e nervoso. E tem como objetivo identificar os efeitos que a ansiedade pode causar no sistema imunológico.

A coleta de dados foi realizada no período de 18 de fevereiro de 2020 a 20 de abril de 2021. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 3,6 % da população mundial sofrem de algum transtorno de ansiedade (TA). E 9,3 % no Brasil 4,6% em crianças e 5,8% entre adolescentes**.**De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa, pode ser considerado que o efeito que a ansiedade em excesso provoca no organismo, aumenta a produção de hormônios como o cortisol, inibindo as funções naturais de defesa do corpo, de tal forma que quando expostos a uma intensa carga emocional, há um aumento de marcadores como interleucinas que leva a imunossupressão. Conclui-se então, que estes mensageiros químicos agem como moléculas imunomoduladores e também como comunicantes entre o cérebro e o sistema endócrino.

**Palavras chave:** Ansiedade, Sistema imunológico, Imunidade e Aflição Psicológica.

**INTRODUÇÃO**

 A ansiedade é conceituada como um sentimento de medo marcado por desconforto e apreensão, que em casos de perigo, prepara o indivíduo com o intuito de autoproteção, acompanhado de uma resposta autônoma, que tem como papel alertar para o perigo, induzindo à tomada de medidas na tentativa de controlar a ameaça.1 A ansiedade passa a ser patológica quando os sentimentos de medo e ansiedade aparecem de modo excessivo, apresentando perturbações comportamentais, diferenciando da ansiedade fisiológica por uma ação de maior intensidade.2

É caracterizada como um estado de aflição e inquietação em relação ao futuro, sendo um sentimento comum ligado à autopreservação e que gera um certo desconforto, oferecendo um alerta de risco ao indivíduo para auxiliar em algum desafio.É um fator de proteção, mas quando traz prejuízos pela alta intensidade e com muita frequência, deixa de ser de ansiedade fisiológica, passando a ser ansiedade patológica comprometendo sua qualidade de vida. Os sintomas variam de pessoa para pessoa, porém como manifestações somáticas, como taquicardia ,náuseas, cefaleia, palpitação, diarreias, sudoreses, parestesias, e também manifestações psíquicas através da inquietação interna, falta de sono, desconforto mental, dificuldade de concentração.3

A adolescência, é uma fase que o indivíduo vivencia várias alterações físicas quanto psíquicas, podendo estar presentes, sentimento de inquietação, incertezas e desconforto. Nesta etapa, a ansiedade é descarregada, alertando em situações de ameaça. Apresentam assim, sintomas como dores abdominais, musuculares, nas costas, fadiga e cefaleia, podendo ser acompanhadas de tonturas, sudação excessiva e desmaios. O adolescente pode desenvolver ataques de pânico ou fobias, sendo de extrema importância a identificação precoce para evitar repercussões negativas.4

A ansiedade é considerada fisiológica quando atua como uma reação normal, de curta duração, autolimitada e relacionada ao estímulo do momento, e que em algumas situações são esperadas e não precisam de tratamentos por serem naturais, mesmo quando geram alguns sintomas como taquicardia, que de forma controlável não acarreta prejuízos ao indivíduo.5 No entanto, existem diferentes formas de ansiedade e maneiras distintas para diferenciá-las, pois, se torna patológico a partir do momento em que começa a se manifestar de forma exagerada e desproporcional em relação ao estímulo e afeta o cotidiano do indivíduode tal forma, que crises em excesso se desenvolvem comumente em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada6.

Esse tipo de comportamento em geral está associado à baixa autoestima com distorção da auto-imagem, e desinteresse pela vida, o meio ambiente começa a parecer um risco, o futuro é algo que gera medo, a socializaçao fica mais dificil. Os distúrbios são diferenciados de acordo com as manifestações físicas e emocionais, podendo ser episódica ou persistente, podendo ser associada a outros problemas psicológicos , transtornos mentais ou comportamentais.7 O transtorno de ansiedade generalizada ocorre quando a preocupação é excessiva e de difícil de controle.6

 **Sistema imunológico**

O sistema imunológico é uma complexa rede de interações entre células e moléculas presentes em todo o organismo e tem como característica, a capacidade biológica de reconhecer especificamente várias estruturas moleculares ou antígenos e promover uma resposta efetiva perante estes estímulos, levando à destruição ou inativação. Este mecanismo de defesa, representa um sistema eficaz contra patógenos que conseguem penetrar no organismo ou contra o desenvolvimento de células malignas, ou seja, proteção essencial contra infecções e tumores. Esta atividade protetora se fundamenta na ativação das células efetoras que incluem os linfócitos e as células apresentadoras de antígenos ou acessórias, e na produção de anticorpos. Porém, a geração inadequada destas respostas efetoras pode produzir efeitos deletérios para o organismo, provocando reações inflamatórias e dano orgânico ou até mesmo uma supressão de suas atribuições8.

A neurociência já demonstrou que existe uma comunicação entre sistema imune e o sistema nervoso, na qual é explicada por substâncias que atuam como neurotransmissores, como hormônios, neuropeptídios e fatores de crescimento que modulam a função cerebral, atuando de maneira conjunta a receptores que se localizam nas células imunológicas e sua liberação através das fendas sinápticas nervosas, sugerindo assim interação do cérebro com o corpo.9

Perante a exposição de uma forte carga emocional, os hormônios cortisol, catecolaminas e norepinefrina são liberados de forma descontrolada pelo, córtex adrenal, medula adrenal e terminais nervosos respectivamente, atuando também como mensageiros cerebrais na regulação do sistema imunológico, com o papel de eliminar essa carga, podendo ser ansiedade ou estresse. As citocinas também atuam como mediadoras entre os sistemas neuroendócrino e imunológico, além de mediar respostas inflamatórias. Assim, as citocinas pró-inflamatórias estimulam o Sistema Nervoso Central ativando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) induzindo a glândula adrenal a produzir corticosteroide. Conforme ilustra a figura 1. Contudo, o sistema imunológico nessa situação é regulado pela resposta ao estresse, quando não é necessário o intermédio de uma resposta imune, desempenhando, no entanto, na resistência às doenças autoimunes, infecciosas, inflamatórias e alérgicas.10

   

**Figura 1.** Esquema ilustrativo das interações

entre os sistemas nervoso, endócrino e imune

Glaucie Alves e João Neto. Rev.Neurocienc. 2010.

**JUSTIFICATIVA**

Nesta revisão realizou-se uma abordagem sobre a interação entre os sistemas, imune, nervoso e endócrino. Avaliamos várias evidências científicas que sugerem que estes sistemas estão conectados entre si, quando o organismo se apresenta afetado por fenômenos de fundo emocionais. A ansiedade é considerada o mal do século e afeta a saúde da maioria da população. O estudo justifica-se por esclarecer como o sistema imunológico reage sob ação da ansiedade, e em qual estado a ansiedade se torna um problema sério de saúde, analisando assim os efeitos estimulativos ou imundepressores, partindo de uma concepção do sistema imunológico integrado com os sistemas endócrino e nervoso. A ansiedade em dose moderada pode ser benéfica em uma determinada situação, por outro lado, quando se torna frequente e com sinais mais intensos a ansiedade se torna um problema patológico.

**OBJETIVO**

 Identificar os efeitos que a ansiedade pode causar no sistema imunológico.

 **METODOLOGIA**

Este estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica com formato narrativo, onde os artigos foram consultados nos principais bancos de periódicos disponíveis online: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) PubMED, SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Portal Caps e livros, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Acadêmico e livros com conteúdo na área de pesquisa, no período de 18 de fevereiro de 2020 a 20 de abril de 2021. Após a análise dos títulos e leitura dos resumos, como critério de inclusão foi considerado a relevância da temática abordada para a seleção das informações, nos idiomas inglês e português, publicadas entre os anos de 2003 e 2020, foram selecionados um total de89 artigos, tendo sido utilizados, efetivamente 23 artigos. Os critérios de inclusão constaram de artigos publicados nos últimos 20 anos e que atendem ao conteúdo proposto. Os descritores em ciência da saúde norteadores foram: Ansiedade, Sistema imunológico, Imunidade e Aflição Psicológica.

 **Epidemiologia da Ansiedade**

 Se tratando de condições psiquiátricas, os transtornos de ansiedade são os mais frequentes perante o mundo todo, sendo que o Brasil ocupa o 4° lugar compondo assim, uma posição entre os paises que com maior prevalência.11 Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 3,6 % da população mundial sofrem de algum transtorno de ansiedade (TA). E 9,3 % no Brasil 4,6% em crianças e 5,8% entre adolescentes**.** Sendo reflexos de comportamentos da sociedade moderna e tecnológica e responsáveis pelo crescimento na concessão dos benefícios, tendo um aumento de 615 para 12.818 nos anos entre 2004 e 2013.12,13

Os últimos levantamentos de dados do projeto Global Burden of Disease (Carga Global das Doenças), de 2017, foi destacado um aumento no impacto dos transtornos mentais na sociedade. Entre esses transtornos a ansiedade se destacou como grupo frequente e de início precoce. Uma comparação feita com as demais doenças mentais e físicas nos últimos 25 anos, o TA (transtorno de ansiedade) se manteve estável, variando entre a 17° e 18° posição nos países mais desenvolvidos. No entanto, nos países com uma menor renda, teve um resultado de variação entre 29° e 25°. Em um país como o Brasil, o perfil epidemiológico se compara com os países mais desenvolvidos.11

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em 2003, Margis e colaboradores relataram que níveis aumentados de estresse e ansiedade possuem origem nas reações de defesa do indivíduo, que ocorrem em respostas às agressões do meio ambiente provocando alterações cardiovasculares, como hipertensão, taquicardia, vasoconstrição na pele e nas vísceras e vasodilatação nos músculos estriados. O hipotálamo libera o fator liberador de corticotrofina (CRF), vasopressina e outros neuropeptídeos após estímulo, o que promove a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e ocasiona a liberação do cortisol pelo eixo hipotálamo-hipófise- adrenal.14 Além de produzir efeitos catabólicos, o cortisol ainda tem efeito anti-inflamatório, pois reduz a síntese de lipocortina, inibindo a produção de interleucina-2 (IL-2), diminuindo assim a proliferação de linfócitos T, histaminas e serotonina. Como consequência, há supressão da resposta imune.15

Segundo Soravia e colaboradores em 2006, tanto o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) como o eixo simpático-adrenal são ativados pela ansiedade antecipatória. Na ansiedade aguda, a ativação do eixo HPA é adaptativa, na ansiedade crônica, no entanto, a ativação de longo prazo do eixo HPA pode se tornar prejudicial, já que os corticóides dificultam os mecanismos de resiliência no hipocampo16. De acordo como Deakin e Graeff, os corticóides diminuem a sensibilidade dos receptores de 5-HT1A,  um subtipo de receptor 5-HT que se une aos neurotransmissores de serotonina endógenos no hipocampo, prejudicando o mecanismo de lidar com o estresse e a ansiedade. No mesmo sentido, a regulação do feedback do nível do cortisol sanguíneo é prejudicada, resultando em altos níveis de cortisol circulante.17 Como citado anteriormente por SILVA, o cortisol atua também diminuindo a síntese de lipocortina, a qual bloqueia a produção de IL-2 e reduz a proliferação de linfócitos T, consequentemente diminui a quantidade sérica de histamina e serotonina, com efeito anti-inflamatório. Essa cascata de eventos leva à supressão da resposta imunológica.15

O' Donovan e colaboradores no ano de 2010 em Dublin, Irlanda, realizaram um estudo analítico com amostragem de 27 participantes apresentando escores de ansiedade hospitalar, idade média de 35 anos, e outro grupo de 29 participantes (grupo controle, não ansioso), média de 30 anos. Os resultados laboratoriais indicaram indivíduos clinicamente ansiosos apresentando níveis mais baixos de cortisol matinal e níveis mais elevados da citocina pró-inflamatória IL-6.18 A liberação contínua de IL-6 induz uma resposta de fase aguda, mas, mais importante, também é responsável pela regulação positiva dos principais mediadores anti-inflamatórios, como prostaglandina (PG) E2, IL-10 e fator de crescimento transformador (TGF), isso resulta em imunossupressão.19

Pires e colaboradores, em 2012, afirmam que a ansiedade tem sido descrita como uma das mais importantes consequências da privação de sono. observando, em indivíduos privados de sono REM, o aparecimento de algumas comorbidades neurocomportamentais, permitiu concluir que o transtorno de ansiedade generalizada, é uma importante consequência da privação de sono.20 Palma e colaboradores, demonstraram que, em insones crônicos, os níveis plasmáticos de ACTH e cortisol são elevados justamente durante o período entre 22 horas e 2 horas da manhã, sem nenhuma alteração no padrão circadiano, mas com um achatamento de sua amplitude. No que diz respeito à correlação entre alterações imunológicas e insônia, foi demonstrado que pacientes com insônia crônica exibem uma redução de células CD3+, CD4+ e CD8+, e a liberação aumentada de cortisol representa um importante mecanismo regulador, fornecendo um feedback negativo em resposta à produção de citocinas21.

Fernandes e colaboradores em 2017 realizaram um estudo observacional, onde através de uma entrevista direcionada a 20 pacientes de 24 a 71 anos, em um ambulatório especializado em saúde mental, observou através da metodologia, uma predominância dos sintomas de transtorno de ansiedade, todos os pacientes relataram que entre outros sintomas os pacientes apresentaram insônia22. De acordo com trabalho de palma, os insones aumentam os níveis de ACTH e cortisol, induzindo à imunodepressão pela depleção de células T, principalmente Tcd421.

Guimarães em 2018 em seu estudo descreve que as psicopatias alteram o sistema imunológico, na qual a micróglia e citocinas atuam na modulação das funções neurológicas. Ainda que o stress oxidativo leva a danos nas doenças humanas principalmente em doenças neurodegenerativas. Se tratando de distúrbios da ansiedade, várias teorias tem sido propostas para conceitualizar sua patofisiologia, tendo grande destaque os défices na neurotransmissão, stress, mutações genéticas e excitotoxicidade. Teorias que propõem envolvimento de mecanismos tradicionais de transdução de sinal como GABA e nos receptores de serotonina e outras já sugerem o stress oxidativo no desenvolvimento dos distúrbios de ansiedade pela produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Além de ser descrito como um fator de inflamação crônica, gerado por mediadores pro-inflamatórios produzidos pelo sistema imunitário inato.23

As pesquisas realizadas nos bancos de dados dos principais portais eletrônicos mostraram uma escassez de artigos que abordassem o tema de maneira direta, sendo necessária a busca por informações através de vários autores que corroborassem a ligação entre os fenomenos ansiedade e alteração imunológica. Dentre os resultados obtidos, a maioria dos autores destacaram que a ansiedade e o stress possuem uma relação complexa com o sistema imunitário suprimindo as suas ações, pela influência do sistema endócrino e nervoso através da produção de hormônios ligados à regulação imune. Dentre eles o ACTH e o cortisol estimuladores da liberação de IL-10 e TGF, importantes inibidores do sistema imune naturais da atividade imunológica.

Apenas Guimarães, não foi de encontro à maioria dos trabalhos analisados, relatando um efeito contrário, baseado na alteração positiva que estimulam o sistema imunológico, exagerando seus efeitos e gerando um aumento da produção de substâncias pró inflamatórias, mediadas por danos causadas por ansiedade.

**CONCLUSÃO**

As emoções estão intimamente ligadas ao sistema neuronal o qual é responsável por controlar as ações do sistema endócrino. O eixo HPA é um dos responsáveis pela modulação da resposta imune mediante estímulos do sistema nervoso como a ansiedade, onde ocorre uma ação integrada entre estes sistemas e a atividade imunológica, no processo de recuperação da homeostasia. De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa, o efeito que a ansiedade em excesso provoca no organismo, aumenta a produção de hormônios como o cortisol, inibindo as funções naturais de defesa do corpo, de tal forma que quando expostos a uma intensa carga emocional, há um aumento de marcadores como interleucinas que leva a imunossupressão. Conclui-se então, que estes mensageiros químicos agem como moléculas imunomoduladores e também como comunicantes entre o cérebro e o sistema endócrino.

 **REFERÊNCIAS**

1. Guimarães AMV, Silva Neto AC. *at al*. Transtorno de ansiedade: Um estudo de prevalência sobre as fobias especificas e a importância da ajuda psicológica. Ciências Biológicas e da Saúde. periódicos.set.edu.br. Maceió. Novembro 2015.vol.3(n.1) p.116.

1. Associação Americana de Psiquiatria-APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Transtornos de ansiedade. Porto Alegre; 2014.Artmed 5ªed.p.189

1. Silva Filho OK, Silva MP. Transtorno de Ansiedade em adolescentes: considerações finais para a pediatria e hebiatria.Rio de Janeiro;2013 v10 p.32
2. Brito I. Ansiedade e depressão na adolescência**.** Rev Port Clin Geral. 2011.27; p.208 e 209
3. Ramos, WF. transtornos de ansiedade. escola brasileira de medicina chinesa. São Paulo. 2015 p.10
4. Menezes AKS, Moura LF, Mafra VR. Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão da literatura e dados epidemiológicos. Revista Amazônia Science & Health. 2017. Vol 5, ed. 3, p.43
5. Montiel, JM, Bartholomeu, D., Machado, AA; Pessotto, F. Caracterização dos Sintomas de Ansiedade em Pacientes com Transtorno de Pânico. Bol. Acad. Paulista de Psicologia. 2014.v.34, n.86. p.174-175.
6. Abbas A.K., Lichtman A.H. Pillai, P.S Imunologia Celular e Molecular – 8ª edição – Ed Elsevier. Rio de Janeiro. 2015. p.20
7. Alves GJ, Neto JP. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. Rev Bras Psiquiatria. 2007 V.29, N.4 p.364-66
8. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. Annu Rev Immunol. 2002;20:126-29.
9. Mangolini VI, Andrade LH, Wang Yuan-Pang. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil: uma revisão de literatura. Revista Med. São Paulo. 2019.v98.i6.p416
10. Fernandes MA, Ribeiro HK, Santos JD at al, A prevalencia dos transtornos de ansiedade como causa de afastamento de trabalhadores. Rev Bras Enferm. 2018;71(5):p2345.
11. Alves RR, ViannaI B, CamposII AA, Jfernandez JL. Transtornos de ansiedade na infância e adolescência: uma revisão. Revista Brasileira de Terapias Cognitivas, 2009, v.5,N1p.51
12. Margis R, *et al*, Relação entre estressores, estresse e ansiedade. R. Psiquiatr. RS. 2003 25'(1): p.67-68.
13. Silva LS. Hormônios da Glândula Adrenal. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2005.p.6
14. Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehlert U, Roozendaal B, de Quervain DJ. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(14):p.5588.
15. Graeff FG. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(Supl I):p3-5.
16. O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, *et al*. Ansiedade clínica, cortisol e interleucina-6: evidência de especificidade nas relações entre emoção e biologia. Cérebro, comportamento e imunidade. 2010 Out;24(7):1074-76.
17. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression. Langenbecks Arch Surg. 2004; v.6.p.386
18. Pires GN, Tufik S, Andersen ML. Relação entre privação de sono e ansiedade na pesquisa básica. Rev. einstein. 2012;10(4):521-21
19. Palma, BD, *et al.* Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(Supl I):p.36-37
20. Fernandes MA, Meneses RT, Franco SLG, Silva JS, Feitosa CDA. Transtornos de ansiedade: vivências de usuários de um ambulatório especializado em saúde mental. Ver enferm Ufpe on line. 2017. 11(10) p.3038.
21. Guimarães, MCMVC. Psiconeuroimunologia da Ansiedade. Mestrado integrado em medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do porto. Brasil, 2018 p.22-24