



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

KEVELLY THALYNNE SOARES CAMELO

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA MODULAÇÃO DO  
SISTEMA IMUNE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-  
19: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Recife  
2022

KEVELLY THALYNNE SOARES CAMELO

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA MODULAÇÃO DO  
SISTEMA IMUNE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA  
REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vláudia Maria Assis Costa

Recife  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Camelo, Kevelly Thalyne Soares.

A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA  
IMUNE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA REVISÃO  
NARRATIVA DA LITERATURA / Kevelly Thalyne Soares Camelo. -  
Recife, 2022.

41 : il., tab.

Orientador(a): Vladia Maria Assis Costa  
(Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências,  
, 2022.

1. Imunidade. 2. Estresse. 3. Covid-19. 4. Impactos psicológicos. 5. Cortisol.  
I. Costa, Vladia Maria Assis . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

KEVELLY THALYNNE SOARES CAMELO

**A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA MODULAÇÃO DO  
SISTEMA IMUNE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA  
REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Biomedicina da Universidade  
Federal de Pernambuco, como pré-  
requisito à obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 25/11/2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vláudia Maria Assis Costa  
UFPE/ Departamento de Medicina Tropical

---

Prof. Dr. Jailton Lobo da Costa Lima  
UFPE/ Departamento de Medicina Tropical

---

Prof. Dr. Thiago André Ramos dos Santos  
UFPE/ Departamento de Medicina Tropical

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois é Ele que me sustenta e me manteve firme para finalização deste trabalho, aos meus pais, meus familiares e amigos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar saúde e discernimento para elaboração desse trabalho e permitiu que meus objetivos fossem alcançados durante todos meus anos de estudos.

A minha orientadora, a Prof<sup>a</sup>.Dra. Vláudia Maria, por toda paciência, todas as correções e ensinamentos sendo fundamental em todos os momentos de construção desse trabalho.

Aos meus professores, por contribuírem em meu desenvolvimento acadêmico e me permitiram concluir essa graduação.

Aos meus familiares, em especial, meus pais Carlos José e Francisca Soares por permanecerem me apoiando e não me deixarem desistir. A minha irmã Karla Thyanne, minha sobrinha Lara Camelo por compreenderem minha ausência no período de realização deste trabalho.

Aos meus amigos da escola, Caio Falcão, Camila Soares, Gabriel Santos, Gabriela Calvacanti, Jully Oliveira e Maria Luíza Andrade, por estarem do meu lado desde o ensino médio.

A minha amiga, Fernanda Thais, por todo apoio durante a construção desse trabalho.

Aos meus colegas de curso por toda parceria e companheirismo durante esses anos da graduação.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, no desenvolvimento deste trabalho.

“Seja forte e corajoso.” Josué 1:9

CAMELO, Kevelly Thalyne Soares. **A influência do estresse na modulação do sistema imune durante a pandemia da COVID-19: Uma revisão narrativa da literatura**. 2022. 41. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

## RESUMO

O sistema imune tem a função de manter a homeostase corporal, protegendo o organismo de diversos microrganismos, que podem prejudicar o desempenho normal dos órgãos, tecidos e células. É um sistema complexo que funciona como uma grande barreira de proteção, no entanto, alguns fatores podem interferir negativamente nesse sistema. É dentre esses fatores, está o estresse emocional crônico. O estresse pode ser definido como uma reação natural do corpo a determinados estímulos em cenários de perigo ou ameaça, desencadeando reações que ativam a produção de hormônios, colocando o corpo em estado de alerta ou alarme. O estresse pode ser causado por vários motivos como problemas profissionais, financeiros, familiares, trânsito, doenças, acidentes, insegurança entre outros. Esses motivos são chamados de agentes estressores. A COVID-19, causada pelo vírus SARS-coV-2, é uma doença infecciosa que tem a capacidade de causar a síndrome respiratória aguda grave, é altamente transmissível sendo um dos principais motivos para rápida difusão mundialmente, causando uma pandemia mundial. Entre muitos gatilhos, a pandemia da COVID-19 se tornou um dos principais responsáveis por desencadear crises de estresse. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo detalhar a relação entre o estresse e a modulação do sistema imunológico, levando em consideração a pandemia da COVID-19, visto que durante esse período a população passou por várias questões psicológicas promovendo o estresse. Para isso, foi realizada uma revisão utilizando artigos científicos publicados entre os anos de 2019 a 2022 que contém aspectos fisiológicos e imunológicos das duas doenças, incluindo os que se adequaram ao tema e excluindo os que não satisfaziam os critérios de tema e ano de publicação. Nos resultados observou-se que houveram alterações do sistema imune durante a pandemia, como o desequilíbrio da resposta Th1 e Th2, pela ativação do eixo HPA, a ativação de mastócitos interagindo com o CRH gerando a exacerbação da infecção, além da tempestade de citocinas. E conclui-se que os impactos causados pelo estresse modulam não só a resposta do sistema imune, mas também sistema nervoso, cardíaco, motor e cognitivo, podendo gerar doenças e condições mais graves.

**Palavras-chave:** Imunidade. Estresse. Covid-19. Impactos psicológicos. Cortisol.

CAMELO, Kevelly Thalynne Soares. **The influence of stress on the modulation of the immune system during the COVID-19 pandemic: A narrative review of the literature**. 2022. 41. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Cidade, ano.

## **ABSTRACT**

The immune system has the function of maintaining body homeostasis, protecting the body from various microorganisms, which can impair the normal performance of organs, tissues and cells. It is a complex system that acts as a great protective barrier, however, some factors can negatively interfere with this system. And among these factors is chronic emotional stress. Stress can be defined as a natural reaction of the body to certain stimuli in scenarios of danger or threat, triggering reactions that activate the production of hormones, putting the body in a state of alert or alarm. Stress can be caused by various reasons such as professional, financial, family problems, traffic, illness, accidents, insecurity, among others. These reasons are called stressors. The COVID-19, caused by the SARS-coV-2 virus, is an infectious disease that has the ability to cause severe acute respiratory syndrome, it is highly transmissible, being one of the main reasons for its rapid spread worldwide, causing a worldwide pandemic. Among many triggers, the COVID-19 pandemic has become one of the main responsible for triggering stress crises. Thus, this work aims to detail the relationship between stress and the modulation of the immune system, taking into account the COVID-19, pandemic, since during this period the population went through several psychological issues promoting stress. For this, a review was carried out using scientific articles published between the years 2019 to 2022 that contain physiological and immunological aspects of the two diseases, including those that fit the theme and excluding those that did not meet the theme and year of publication criteria. In the results, it was observed that there were changes in the immune system during the pandemic, such as the imbalance of the Th1 and Th2 response, due to the activation of the HPA axis, the activation of mast cells interacting with the CRH, generating the exacerbation of the infection, in addition to the cytokine storm. And it is concluded that the impacts caused by stress modulate not only the immune system response, but also the nervous, cardiac, motor and cognitive systems, which can lead to more serious diseases and conditions.

**Keywords:** Immunity. Stress. Covid-19. Psychological impacts. Cortisol

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Produtividade do indivíduo durante as fases do estresse	15
<b>Figura 2</b> – Desenho esquemático do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)	17
<b>Figura 3</b> – Esquema da síntese do Cortisol	18
<b>Figura 4</b> – Imunidade inata e imunidade adaptativa	19
<b>Figura 5</b> – Número de casos confirmados no mundo	29
<b>Figura 6</b> – Número de óbitos no mundo	30
<b>Figura 7</b> – Estrutura viral do SARS-coV-2	32

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Lista de artigos com Autoria, Título, Objetivo e Conclusão

28

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	14
2.1	FISIOPATOLOGIA DO ESTRESSE	14
2.2	Influência Do Estresse Na Modulação Do Sistema Imune	19
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	24
3.1	OBJETIVO GERAL	24
3.2	Objetivos Específicos	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	25
4.1	TIPO DE PESQUISA	25
4.2	Estratégia De Busca	25
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	25
4.4	<i>Organização dos artigos selecionados</i>	26
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	26
5.1	SELEÇÃO DOS ARTIGOS	26
5.2	Epidemiologia Da COVID	29
5.3	Características do SARS-coV-2	30
5.4	<i>Agentes estressores</i>	34
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	37
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	38

## INTRODUÇÃO

O sistema imune tem a função de manter a homeostase corporal, protegendo o organismo de diversos microrganismos que podem impedir o desempenho normal dos órgãos, tecidos e células. Esse sistema pode ser dividido em imunidade inata e/ou adaptativa (FIGUEIREDO; LEITÃO, 2021).

A imunidade inata ou natural é a primeira linha de defesa e está presente desde o nascimento da criança. É uma resposta rápida e pouco específica. É constituída por: Barreiras físicas, barreiras fisiológicas e barreiras celulares. Contudo, quando a imunidade natural é insuficiente para combater a infecção, teremos a estimulação da imunidade adaptativa. A imunidade adaptativa é a segunda linha de defesa, é uma resposta mais demorada e específica. É por meio dessa resposta que são geradas as células de memória, evitando que ocorram infecções pelo mesmo microrganismo ou caso venham a acontecer, sejam mais moderadas. Existem dois tipos de resposta adaptativa: a humoral e a celular (FIGUEIREDO; LEITÃO, 2021).

O sistema imune é um sistema complexo e funciona como uma grande barreira de proteção. No entanto, alguns fatores podem interferir negativamente nesse sistema, alterando a homeostasia e afetando essa barreira de proteção, deixando o corpo suscetível a qualquer tipo de doença. E dentre esses fatores, está o estresse emocional crônico (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

O estresse pode ser definido como uma reação natural do corpo a determinados estímulos em cenários de perigo ou ameaça, desencadeando reações que ativam a produção de hormônios, colocando o corpo em estado de alerta ou alarme. É um mecanismo necessário para o corpo, mas quando de maneira exacerbada, pode afetar o organismo negativamente (SILVEIRA; TEIXEIRA, 2021).

O termo “stress” foi inserido na área de saúde pelo fisiologista Hans Selye, em 1936, com o conceito de uma resposta geral e inespecífica a um agente estressor. Foi dividido em 4 fases: Fase de alerta, fase de resistência, fase de

quase-exaustão e fase de exaustão. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o estresse é considerado uma epidemia atingindo cerca de 90% da população mundial e pode ser causado por vários fatores como problemas profissionais, financeiros, familiares, trânsito, doenças, acidentes, insegurança entre outros. Esses motivos são chamados de agentes estressores e podem ser divididos em: físicos, sensoriais, psicológicos e patológicos (NECA et al., 2022).

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-COV-2, um vírus de RNA de fita simples que tem a capacidade de causar a síndrome respiratória aguda grave. É altamente transmissível sendo um dos principais motivos para rápida disseminação, sendo considerada uma pandemia mundial no dia 20 de março de 2020. Foi relatada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan (China). Os sintomas iniciais foram bastantes parecidos com uma síndrome gripal e infecção respiratória, porém com o passar dos dias foi se observando que o vírus atingia também outros sistemas, como o nervoso, e outros órgãos como o coração, os rins, o intestino podendo agravar a situação do paciente infectado. Dentre muitos gatilhos, a pandemia da COVID-19 se tornou um dos principais responsáveis por desencadear crises de estresse não só no paciente acometido pela doença, como também nas pessoas saudáveis devido ao desfecho da síndrome (DE OLIVEIRA et al., 2022).

A pandemia da COVID-19 atingiu 629.985.701 milhões de indivíduos no mundo, 6.588.602 mortes confirmadas por COVID (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). A pandemia causou a perda de empregos, perda de renda, distúrbios psicológicos e outras associadas ao estresse e perdas econômicas. Park e colaboradores (2020) demonstraram em um estudo nos EUA com 1015 participantes, a associação da COVID-19 com estresse e a necessidade de intervenção em saúde mental (PARK et al., 2020).

A COVID-19 pode causar tanto desordens sistêmicas quanto neurológicas. A patogênese dessa doença está relacionada estimulação de citocinas pró-inflamatórias, como IL6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF (DEBUC, 2020; AZKUR et al., 2020; LI et al., 2020).

Alguns autores têm discutido que a COVID-19 pode causar efeitos a curto prazo e a longo prazo. A SARS-CoV-2, causa uma resposta hiper inflamatória

associada a intensa ativação de monócitos, macrófagos, células dendríticas, mastócitos, linfócitos T e células endoteliais. Os mastócitos ativados podem tanto ter efeito protetor quanto exacerbar a resposta inflamatória, desta forma a COVID-19 pode exacerbar a neuroinflamação (PARK et al.,2020; KEMPURAJ et al., 2020).

Dessa forma, o trabalho teve como objetivo detalhar a relação entre o estresse e a modulação do sistema imunológico, levando em consideração a pandemia da COVID-19, visto que durante esse período a população passou por várias questões psicológicas que promoviam o estresse. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando artigos científicos publicados entre os anos de 2012 a 2022 que contém aspectos fisiológicos e imunológicos das duas doenças, incluindo os que se adequaram ao tema e excluindo os que não satisfaziam os critérios de tema e ano de publicação.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 FISIOPATOLOGIA DO ESTRESSE

O termo “stress” foi inserido na área de saúde pelo fisiologista Hans Selye, em 1936, com o conceito de uma resposta geral e inespecífica a um agente estressor. Ele pode ser definido como uma reação natural do corpo a determinados estímulos em cenários de perigo ou ameaça, desencadeando reações que ativam a produção de hormônios, colocando o corpo em estado de alerta ou alarme. É um mecanismo necessário para o corpo, mas quando de maneira exacerbada, pode afetar o organismo negativamente (NECA et al.,2022).

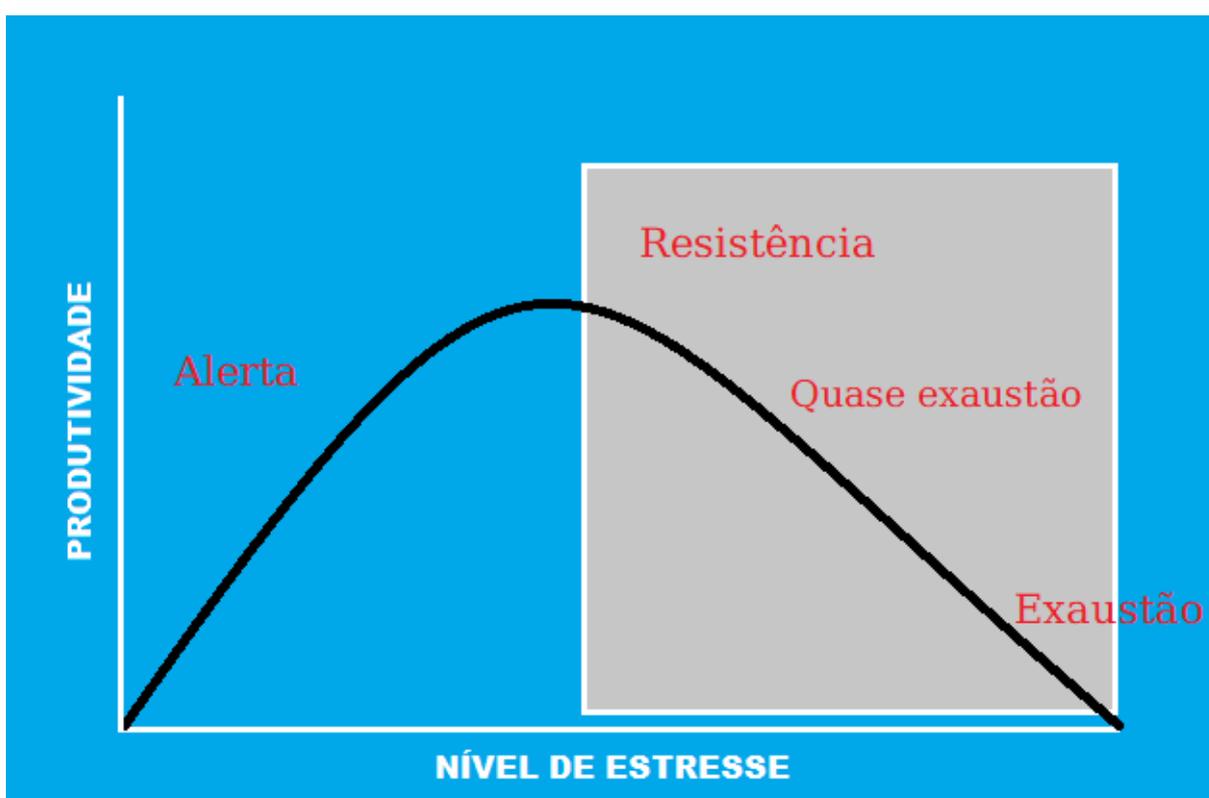
Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o estresse é considerado uma epidemia atingindo cerca de 90% da população mundial. Segundo uma pesquisa da Associação Internacional do Controle do Estresse (ISMA), o Brasil é o segundo maior país do mundo com o maior nível de estresse (IMIP, 2020)

O estresse induz efeitos benéficos e maléficos, pois quando de forma controlada ele pode ser vantajoso para o corpo. Mas se for em altos níveis e de forma constante acaba desencadeando condições patológicas não só mentais mas também físicas (SILVEIRA; TEIXEIRA, 2021).

O estresse foi dividido em 4 fases: A primeira fase, conhecida como fase de alerta. É considerada uma fase positiva pois há o aumento de motivação e entusiasmo do indivíduo, nessa fase há disparos de adrenalina e cortisol. Mas ligado a isso, também pode-se perceber alguns sinais como tensão ou dor muscular, azia, irritabilidade sem causa, nervosismo, ansiedade, inquietação entre outros. A segunda fase, é a de resistência. É quando o organismo tenta voltar para homeostase mas para isso o corpo necessita de muita energia. Com esse abundante gasto energético faz com que o indivíduo tenha episódios de extremo cansaço e falha de memória. A terceira fase, é a de quase-exaustão, nela há o

estabelecimento de problemas na homeostase e defesa do organismo alguns sinais dessa fase são cansaço mental, dificuldade de concentração, apatia, queda de cabelo, gastrite ou úlceras, pressão alta, alteração nos níveis de colesterol e triglicerídeos, impotência sexual, infecções ginecológicas, problemas de pele, pressão alta e etc. E a quarta e última fase é a fase de exaustão, e é nessa fase que inúmeras doenças podem se manifestar (NECA et al.,2022).

Pode-se observar na figura 1 que a produtividade está intimamente ligada ao estresse. Uma pessoa que não tem uma alta produtividade, ela se estressa bem menos pois não produz adrenalina, se torna uma pessoa apática. Quanto maior o estresse, maior a produção de adrenalina e conseqüentemente, o aumento da produtividade. Porém, quando esse estresse acaba ultrapassando o limite, a produtividade tende a diminuir (GIANNETTI, 2019).



**Figura 1:** Produtividade do indivíduo durante as fases do estresse. Fonte: Adaptada de GIANNETTI, 2019.

O estresse pode ser causado por vários fatores como problemas profissionais, financeiros, familiares, trânsito, doenças, acidentes, insegurança entre

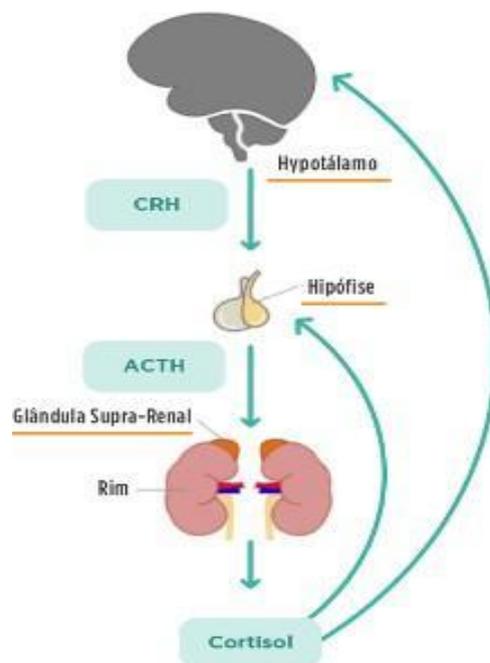
outros. Esses motivos são chamados de agentes estressores e podem ser divididos em: físicos, psicológicos e patológicos (NECA et al.,2022).

Os agentes físicos são mudança de temperatura, desafios do cotidiano, até mesmo uma atividade física exaustiva ou irregular. Os agentes psicológicos são definidos por fortes emoções como medos, ameaças, revolta, pressão, perdas, tensões e inseguranças. E os agentes patológicos que estão ligados a microrganismos, sejam eles parasitas, bactérias, fungos ou vírus (FONSECA; GONÇALVES; ARAÚJO, 2015).

Temos o cérebro como a principal peça da resposta ao estresse, pois é ele que reconhece ameaças e delimita respostas fisiológicas e comportamentais a agentes estressantes. Além de ter uma maleabilidade estrutural e funcional, é o cérebro que controla o desequilíbrio causado pelo estresse, desequilíbrio no qual pode causar várias complicações como alterações cognitivas, tomadas de decisão, alteração de humor, distúrbios de ansiedade afetando assim, muitas respostas fisiológicas por meio de vias neurais, imunes, autonômicas, endócrinas e metabólicas (DE OLIVEIRA et al., 2022).

A liberação de hormônios esteróides é influenciada pelo estresse e esses hormônios atuam em dois tipos de receptores, os receptores de glicocorticóides (GR) e receptores mineralocorticóides (MR). Os hormônios esteróides se ligam nesses receptores e afetam a transcrição de vários genes. Eles também estão envolvidos no efeito de *feedback* negativo no eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

Na figura abaixo podemos observar que o eixo HPA consiste em uma sucessão de interações. Os neurônios parvocelulares do hipotálamo produzem o hormônio liberador de corticotrofina, com isso é enviado projeções axonais para o sistema porta-hipofisário. Na hipófise anterior, o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) estimula a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Consequentemente, promoverá a produção e liberação de cortisol no córtex da glândula supra-renal (SR) (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

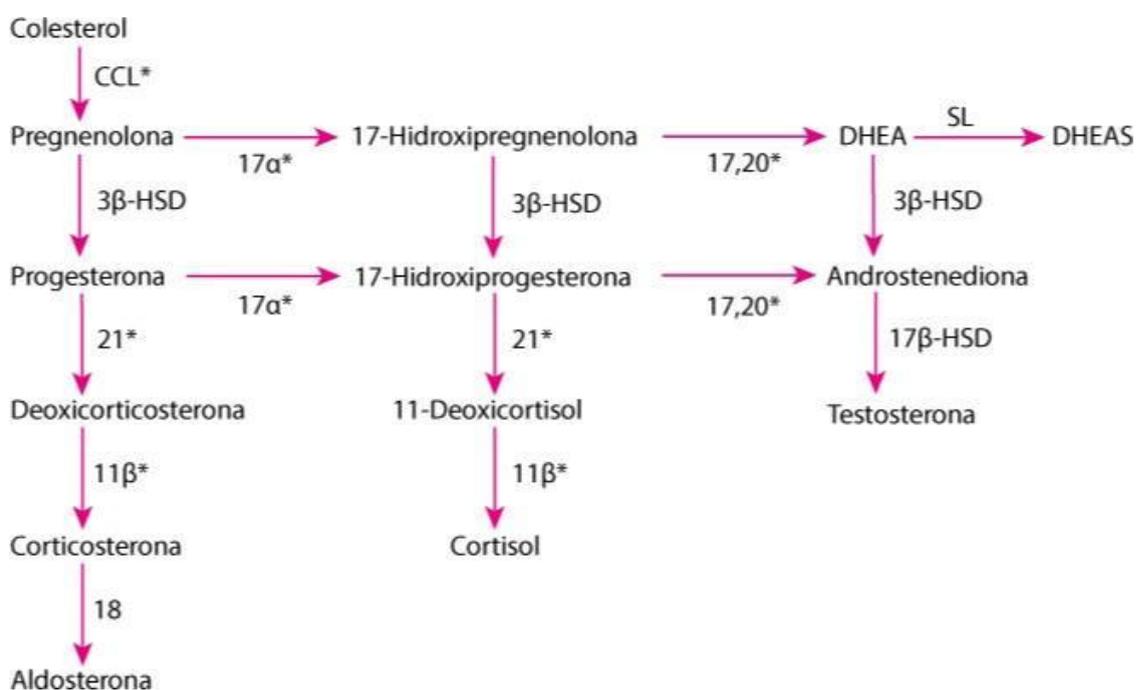


**Figura 2:** Desenho esquemático do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Fonte: Clínica revitalize.

Já se sabe que uma resposta crônica ao estresse tem efeitos prejudiciais para o corpo. Uma das formas de defesa do corpo para tal situação é o processo de habituação ou adaptação do eixo, HPA. Que acontece com a diminuição da resposta do eixo a um mesmo agente estressante contínuo ou repetitivo. Esse processo nem sempre tem êxito, prejudicando assim a saúde do indivíduo (SILVEIRA; TEIXEIRA, 2021).

O principal glicocorticóide endógeno é o cortisol, como podemos observar na figura a seguir, onde a sua síntese acontece na zona fasciculada do córtex da SR e necessita do colesterol. Ocorre a conversão de pregnenolona em progesterona, depois a progesterona se converte em 17-hidroxiprogesterona pela CYP17A1, seguida da hidroxilação pela CYP21A2 se transformando em 11-deoxicortisol, sofrendo outra hidroxilação pela CYP11B1

dando origem ao cortisol ativo. Após a síntese, o cortisol circula na corrente sanguínea predominantemente ligado à proteína CBG (*cortisol-binding globulin*), outra pequena fração ligada a albumina e o restante sob forma livre. E essa forma livre é a que possui aptidão para entrar em células-alvo, sem precisar de transporte ativo (CAMPOS, 2018).

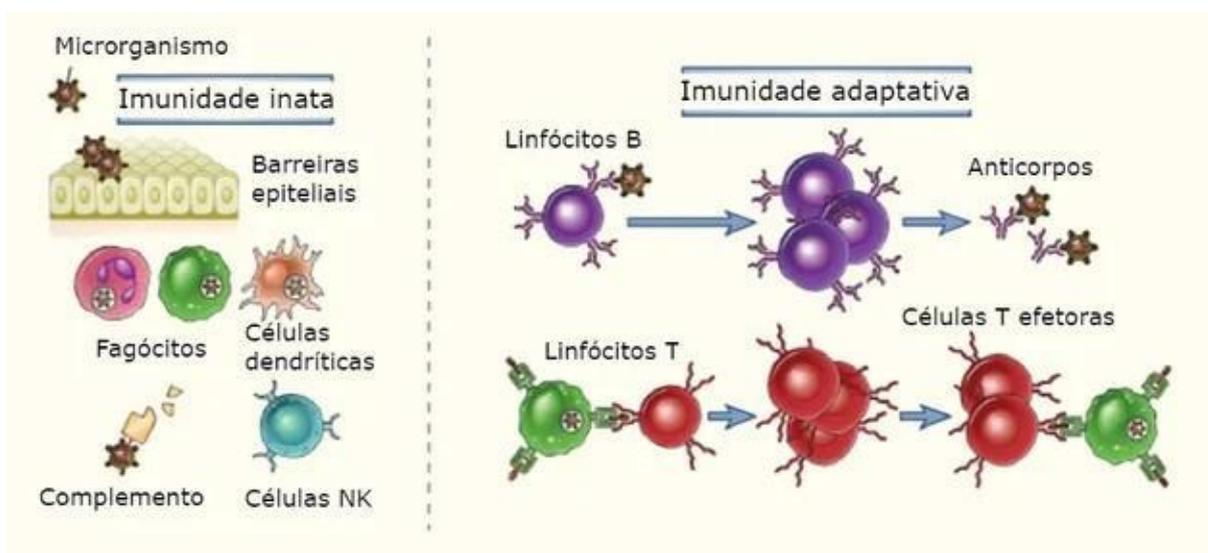


**Figura 3:** Esquema da síntese do cortisol. Fonte: Manual MSD.

Muitas consequências são provocadas pelo hipercortisolismo, mas as principais são o aumento ressaltado da gliconeogênese, lipogênese e catabolismo proteico que dará base da grande parte das manifestações clínicas como a obesidade, diabetes, pressão alta, hirsutismo, diminuição da fertilidade, depressão, ansiedade, psicose, face de lua cheia, osteoporose, trombose e imunossupressão (SILVEIRA; TEIXEIRA, 2021).

## 1.2 Influência Do Estresse Na Modulação Do Sistema Imune

O sistema imune tem a função de manter a homeostase corporal, protegendo o organismo de diversos microrganismos que podem impedir o desempenho normal dos órgãos, tecidos e células. Esse sistema pode ser dividido em imunidade inata e/ou adaptativa, como podemos observar na figura a seguir (FIGUEIREDO; LEITÃO, 2021).



**Figura 4:** Imunidade inata e imunidade adaptativa. Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

As barreiras físicas são responsáveis por impedir ou prorrogar a entrada do microrganismo, são elas a pele, pêlos e mucos. Já as barreiras fisiológicas têm como objetivo dificultar o desenvolvimento do microrganismo no corpo como, por exemplo, temperatura do corpo, acidez do estômago entre outros. E as barreiras celulares que são consideradas primeira linha de defesa, eles englobam o patógeno e causa sua destruição, são os neutrófilos, macrófagos e linfócitos NK (AROSA; CARDOSO; PACHECO, 2012).

O sistema imune é dividido didaticamente em dois: Imunidade inata e imunidade adaptativa. Na imunidade inata, também conhecida como imunidade natural, está presente no nosso organismo desde nosso nascimento e é a primeira

linha de defesa. Ela é estimulada logo após a invasão de algum microrganismo e tem como características pouca especificidade e rapidez. As barreiras anteriormente mencionadas fazem parte desse tipo de imunidade e devido à eficiência dessa primeira linha de defesa, os microrganismos são rapidamente eliminados, evitando assim, infecções recorrentes (TERRA, et al., 2012).

As principais células desse tipo de imunidade são os neutrófilos, macrófagos e as células *natural killer* (NK). Os neutrófilos e os macrófagos reconhecem inúmeros microrganismos pois possuem receptores que se ligam a antígenos, englobando-os por um processo chamado fagocitose. O processo de fagocitose acontece quando esses receptores das células se ligam aos antígenos, as células emitem pseudópodes que são expansão da membrana plasmática e envolve o microrganismo que será degradado dentro das células pela ação de enzimas digestivas dos lisossomos. As células NK também possuem esses receptores, mas têm a capacidade de identificar células alteradas (tumoriais) ou com infecções virais. As células NK atuam de duas formas distintas. Elas dispõem de grânulos que contêm proteínas e essas proteínas auxiliam na destruição das células-alvo. Esses grânulos são liberados ao redor da célula-alvo, uma das proteínas presentes nestes grânulos é chamada de perforina e é ela que facilita a entrada das granzimas, essas proteínas vão induzir a apoptose da célula-alvo. As células NK também podem agir de outra maneira, estimuladas por macrófagos fazendo com que aumente a capacidade dos macrófagos de fagocitar células infectadas, auxiliando assim na remoção do processo infeccioso. Quando a infecção não é contida, a imunidade adaptativa é ativada para ajudar na eliminação (TERRA, et al., 2012).

A ativação da imunidade adaptativa acontece com a contribuição de algumas células, como por exemplo as células dendríticas, que também são conhecidas como células apresentadoras de antígenos (APCs). Essas APCs têm como função apresentar os antígenos para os linfócitos, quando isso acontece, os linfócitos se ativam e dá início a resposta imune adaptativa (VELOSO et al., 2022).

A resposta imune adaptativa, também pode ser chamada de adquirida ou específica, pois diferente da resposta inata o indivíduo só desenvolve esse tipo de imunidade após ser exposto ao antígeno. Tem a característica de ser uma resposta específica e lenta. As células principais desse tipo de imunidade são os linfócitos T e B (AROSA; CARDOSO; PACHECO, 2012).

Os linfócitos são produzidos na medula óssea, os do tipo B já saem maduros da medula óssea e vão para órgãos linfóides onde se proliferam e se diferenciam. Já os do tipo T também são produzidos na medula óssea mas a maturação é feita no timo, onde se tornam funcionais. As células T são ativadas ao encontrarem as APCs, esses linfócitos ativados, entram na circulação sanguínea e seguem para o local de infecção. Os linfócitos T são divididos em 2 tipos: As células T citotóxicas e as T auxiliares. Essas células participam da resposta imune celular pois possuem receptores específicos que reconhecem e respondem a antígenos apenas quando esses forem apresentados pelas APCs. Os linfócitos T auxiliares, vão reconhecer antígenos fagocitados e apresentados por um macrófago. Os T auxiliares quando ativados, produzem e liberam interleucinas, na qual ajuda na diferenciação de linfócitos B e T citotóxicos. Também ajuda na potencialização dos macrófagos e neutrófilos na fagocitose. O linfócito T citotóxico induz a morte da célula infectada, com a ajuda da proteína perforina que adere na membrana plasmática da célula e modifica sua estrutura e a granzima que entra na célula e induz a apoptose, levando assim também, a morte do microrganismo invasor (AROSA; CARDOSO; PACHECO, 2012).

Já a resposta imune humoral acontece com a participação dos linfócitos B. Esses linfócitos produzem anticorpos que também podem ser chamados de imunoglobulinas. Podemos encontrar esses anticorpos na membrana plasmática do linfócito B como receptores específicos ou no plasma como em lágrimas, saliva, escarro, placenta e leite materno. Esses anticorpos participam da resposta imune nos fluidos corporais. Então, quando os antígenos do agente patológico entram nos vasos sanguíneos ou linfáticos, acabam sendo drenados para o baço ou para o linfonodo mais próximo, onde serão reconhecidos pelos linfócitos B, com o reconhecimento os linfócitos B proliferam e se transformam em plasmócitos e células de memória. Esses plasmócitos secretam anticorpos no sangue e para combater os antígenos, esses anticorpos vão utilizar dois tipos de mecanismos. Um dos mecanismos é a neutralização, que acontece quando os anticorpos se ligam em volta do microrganismo, neutralizando-o impedindo ele de prosseguir com suas funções. O outro mecanismo é quando os anticorpos agem como sinalizadores, marcando células para que os neutrófilos e os macrófagos consigam fagocitar uma célula-alvo, acelerando o processo (AROSA; CARDOSO; PACHECO, 2012).

Com o final da infecção e da resposta imunológica, muitos linfócitos T e B sofrem apoptose. Os que restaram são os de memória e eles conseguem sobreviver por anos, pois caso vier ocorrer uma infecção ou segundo contato com o mesmo antígeno, a resposta será muito mais rápida. E por esse motivo, algumas doenças, por mais que entrem em contato com o nosso organismo, não conseguem se manifestar e caso venha ocorrer algum sintoma, será algo mais brando como, por exemplo, sarampo (VELOSO et al., 2022).

Vimos que o sistema imune é um sistema complexo e funciona como uma grande barreira de proteção. No entanto, alguns fatores podem interferir negativamente nesse sistema, alterando a homeostasia e afetando essa barreira de proteção, deixando o corpo suscetível a qualquer tipo de doença. E dentre esses fatores, está o estresse emocional crônico (BIEGER; SCHONS; SIEBERT, 2021).

Quando o cortisol se encontra aumentado na corrente sanguínea por um período constante, ele tem a capacidade de influenciar vários sistemas do corpo, como já foi mencionado. Ele tem efeito imunossupressor, ele exerce sua função nas vias de fatores de transcrição, como por exemplo da proteína ativadora (AP-1) ou do Fator Nuclear kappa beta (NfκB), inibindo então citocinas que intervêm e participam da resposta imune. Além de induzir a síntese de lipocortina, que tem a função inibitória da fosfolipase A2 resultando na inibição da cadeia do ácido araquidônico, impedindo assim suas funções a quimiotaxia e aderência aos fagócitos e conseqüentemente, prejudica o processo inflamatório (PAGLIARONE; SFORCIN, 2019).

Alterações no balanço TH1/TH2 é um dos mecanismos mais pertinentes de modulação da resposta imune pelo estresse, via eixo HPA. Os linfócitos T helper da subclasse Th1 tem como função estimular a síntese de citocinas que intervêm na resposta imune celular, já os Th2 são mediadores da resposta humoral (FIGUEIREDO; LEITÃO, 2021).

Desta forma evidencia-se que o estresse vai interferir muito na modulação da resposta imune celular, principalmente na supressão da IL-2, reduzindo a produção de células NK, macrófagos e interferon alfa. Também vai interferir na resposta humoral, inibindo a produção de linfócitos Th2 e citocinas, como por exemplo IL-4, IL5, IL-6 E IL-10 e IL-12.

Com isso, se demonstra que o estresse de forma crônica consegue fragilizar e reduzir a capacidade do sistema imune de reagir a estímulos, influenciando o desenvolvimento de diversas doenças, sobretudo as autoimunes.

## **OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão da literatura para avaliar a relação entre o estresse e a modulação do sistema imunológico durante a pandemia da COVID-19.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Fazer uma abordagem epidemiológica e patológica da COVID-19 levando em consideração os agentes estressores;
- Descrever a fisiopatologia do estresse e sua relação com o sistema imune;
- Abordar as consequências do hormônio cortisol na circulação sanguínea a longo prazo;
- Demonstrar a importância de um acompanhamento psicológico pós pandemia.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE PESQUISA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, que segundo Rother (2007), são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o “estado da arte” de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual. O presente estudo utilizou condutas metodológicas para elaboração de uma revisão narrativa da literatura.

### 4.2 Estratégia De Busca

Foram selecionados artigos publicados durante os anos de 2019 a 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol listados nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (*Latin American Literature in Health Sciences*), BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*), Revistas de psicologia e psiquiatria. Utilizamos como descritores: Sistema imunológico, imunidade, estresse, agentes estressores, COVID-19 e hormônios. Os descritores foram organizados de acordo com os operadores booleanos “AND” e “OR”, em bases internacionais (SciELO; Pubmed e ScienceDirect), onde os descritores estavam presentes no título, corpo do resumo ou nas palavras chaves. Os artigos encontrados foram lidos e analisados, de modo a selecionar informações relevantes sobre a proposta deste trabalho.

### 4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram aceitos para fazer parte da revisão, apenas artigos disponibilizados na íntegra e nas plataformas de pesquisa; artigos publicados nos últimos 4 anos e que estejam publicados nos idiomas inglês, espanhol e português. Publicações que não atenderam a estes critérios, foram excluídas automaticamente.

#### *4.4 Organização dos artigos selecionados*

O link de cada artigo, acompanhado de seu respectivo título, foi adicionado em planilha do Excel e separados de acordo com a classificação temática, com a finalidade de facilitar as buscas no decorrer da escrita do trabalho.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS**

Após a busca inicial nos bancos de dados Scielo, Pubmed, ScienceDirect, e Portal de Periódicos CAPES, foi obtido um total 674 artigos, e destes, 391 foram sumariamente excluídos após leitura dos títulos por não apresentarem as palavras chaves escolhidas como critério inicial.

Desta forma, os 283 artigos que estavam dentro do critério, foram selecionados para a segunda etapa, na qual foi realizada a leitura dos resumos e destes, 141 foram excluídos por não apresentarem um conteúdo direcionado a avaliação do estresse sobre a resposta imune associado ou não a eventos relacionados a pandemia do covid . Os 142 artigos aprovados para a terceira etapa de análise, foram lidos na íntegra e destes e 40 foram selecionados para serem objetos de análise da presente revisão.

Na tabela 1, demonstra a caracterização dos artigos quanto à Autoria, Título, Objetivos e Conclusão. Possibilitando uma visão geral dos artigos selecionados para a discussão.

AUTORIA	TÍTULO	OBJETIVOS	CONCLUSÃO
NECA et al. (2022)	A influência do estresse sobre o sistema imunológico: Uma revisão da literatura.	Identificar os impactos do estresse sobre o sistema imunológico e quais são seus mecanismos de ação.	Observou-se que o estresse causa no sistema imunológico um impacto negativo. Essas alterações ocorridas no sistema imunológico podem levar a uma predisposição do surgimento de algumas doenças.
SOUZA et al. (2020)	Níveis de Cortisol: Impactos sobre a Saúde Mental e a Imunidade.	Identificar a influência dos níveis de cortisol na imunidade e na saúde mental.	Diante dos níveis indicados do Cortisol, vale salientar que os níveis elevados e reduzidos alteram tanto a saúde mental como o equilíbrio imunológico.
OLIVEIRA et al. (2020)	Impactos psicológicos e ocupacionais das sucessivas ondas recentes de pandemias em profissionais da saúde: revisão integrativa e lições aprendidas	Apresentar evidências científicas sobre fatores associados ao impacto ocupacional e psicológico provocado por elas sobre os profissionais da saúde.	Este estudo permitiu constatar que existem fortes evidências sobre os fatores associados ao impacto ocupacional e psicológico em profissionais de saúde que vivenciaram situações de pandemias.
BARBOSA et al. (2021)	Frequência de sintomas de ansiedade, depressão e estresse em brasileiros na pandemia COVID-19.	Analisar a frequência de ansiedade, estresse e depressão em brasileiros no período da pandemia COVID-19.	Durante a pandemia COVID-19 foram mapeadas características sociodemográficas e de saúde mental e em brasileiros e identificados sintomas de ansiedade, depressão e estresse principalmente em mulheres.
AZKUR et al. (2020)	Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19.	Revisar de forma abrangente o conhecimento atual sobre as alterações imunológicas observadas na infecção por COVID-19.	A COVID-19 apresenta formas clínicas desde assintomáticas até casos leves, moderados e muito graves, e ainda há muitas incógnitas. A imunologia de todos esses casos é diferente e se torna mais complexa quando os pacientes evoluem para doença grave. A linfopenia e seu monitoramento são importantes e representam um mecanismo chave na patogênese.

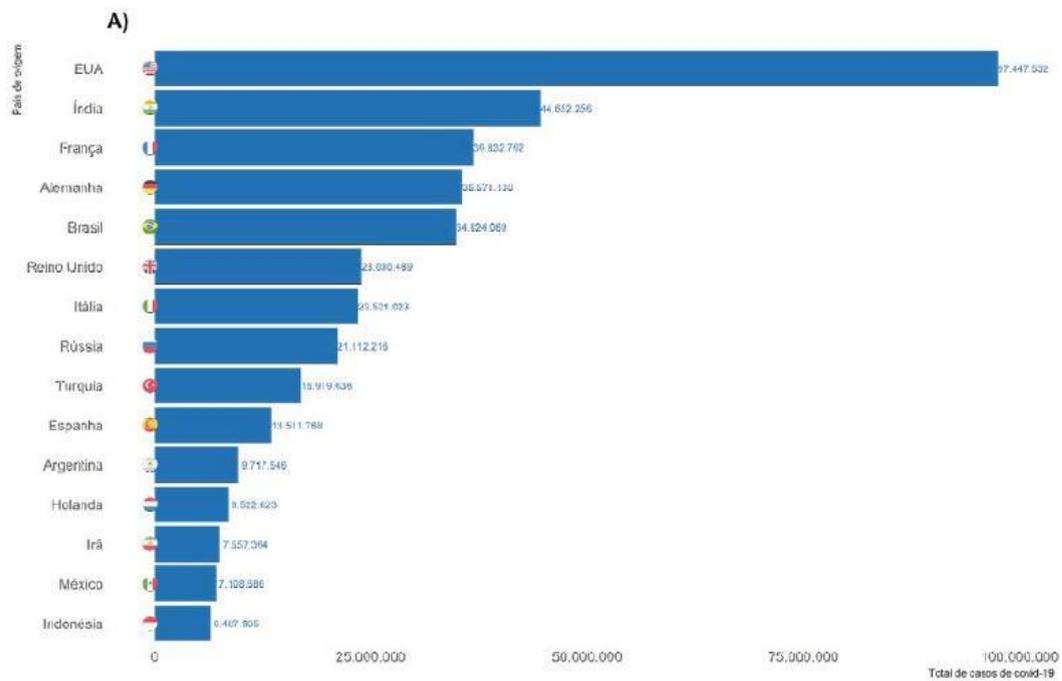
AUTORIA	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
PARK et al. (2020)	Americans' COVID-19 Stress, Coping, and Adherence to CDC Guidelines.	Fornecer o primeiro instantâneo do impacto imediato do COVID-19 no estresse, enfrentamento e adesão às diretrizes dos americanos.	Relataram experimentar muitos estressores em todos os aspectos de suas vidas: além de relatos quase universais de estresse pela disseminação da doença, incerteza e mudanças nas rotinas eram altamente prevalentes. Embora relatadas com menor frequência, as preocupações financeiras (preocupação com a segurança do emprego e falta de recursos) destacam-se como as mais estressantes.
BAIG et al. (2020)	Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms.	Investigar a densidade dos níveis de expressão de ACE2 no SNC, a interação hospedeiro-vírus e a relacionamos com a patogênese e complicações observadas nos casos recentes resultantes do surto de COVID-19.	Embora o dano cerebral possa complicar uma infecção por COVID-19, que a desregulação generalizada da homeostase causada por dano pulmonar, renal, cardíaco e circulatório que se mostra fatal em pacientes com COVID-19.
BROOKS et al. (2020)	The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence	Realizar uma revisão de evidências sobre o impacto psicológico da quarentena para explorar seus prováveis efeitos na saúde mental e no bem-estar psicológico e os fatores que contribuem ou atenuam este efeito.	Os resultados sugeriram que as autoridades devem tomar todas as medidas para garantir que essa experiência seja o mais tolerável possível para as pessoas. Isso pode ser alcançado: dizendo às pessoas o que está acontecendo e por quê, explicando por quanto tempo isso vai continuar, fornecendo atividades significativas para elas fazerem durante a quarentena, fornecendo comunicação clara, garantindo suprimentos básicos

**Tabela 1:** Lista de alguns artigos com Autoria, Título, Objetivo e Conclusão. Fonte: O autor.

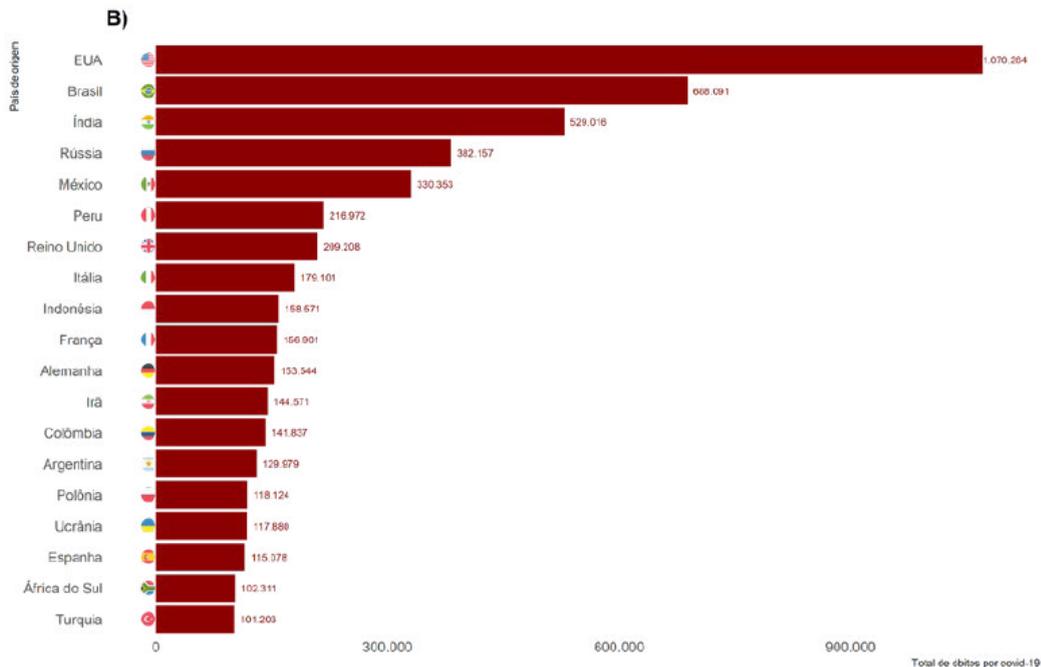
## 5.2 Epidemiologia Da COVID

Foram confirmados, até o dia 29 de outubro de 2022, 629.985.701 casos de covid-19 no mundo, como podemos observar nas figuras a seguir.

Em 5º lugar do mundo, se encontra o Brasil com 34.824.069 casos. Em relação aos óbitos, já foram confirmados 6.588.602 no mundo e o Brasil está em 2º lugar com 688.091 óbitos até outubro de 2022.



**Figura 5:** Número de casos confirmados no mundo. Fonte: Ministério da saúde, 2022.



**Figura 6:** Número de óbitos no mundo. Fonte: Ministério da saúde, 2022.

Dia 26 de fevereiro de 2020, o ministério da saúde recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de covid, no Brasil. No dia 3 de fevereiro de 2022 foi o dia que teve maior notificação de novos casos (298.408 casos) em um único dia. Em 8 de abril de 2021, o maior número de novos óbitos (4.249 óbitos).

O número de casos traduz o poder de transmissão viral. Esse número tinha crescimento constante e provocou muito mais que superlotação em hospitais, mas também um aumento de pessoas à procura de apoio mental. Pois nesse período aumentou consideravelmente o número de pessoas com ansiedade, depressão e outras doenças psicológicas.

### 5.3 Características do SARS-coV-2

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-COV-2, um vírus de RNA de fita simples que tem a capacidade de causar a síndrome respiratória aguda grave. É altamente transmissível sendo um dos principais motivos para rápida difusão mundialmente, causando uma pandemia mundial. Foi relatada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan (China). Os sintomas iniciais foram

bastantes parecidos com uma síndrome gripal e infecção respiratória, porém com o passar dos dias foi se observando que o vírus atingia também outros sistemas, como o nervoso, e outros órgãos como o coração, os rins, o intestino podendo agravar a situação do paciente infectado. Dentre muitos gatilhos, a pandemia da COVID-19 se tornou um dos principais responsáveis por desencadear crises de estresse não só no paciente acometido pela doença, como também nas pessoas saudáveis devido ao desfecho da síndrome (DE OLIVEIRA et al., 2022).

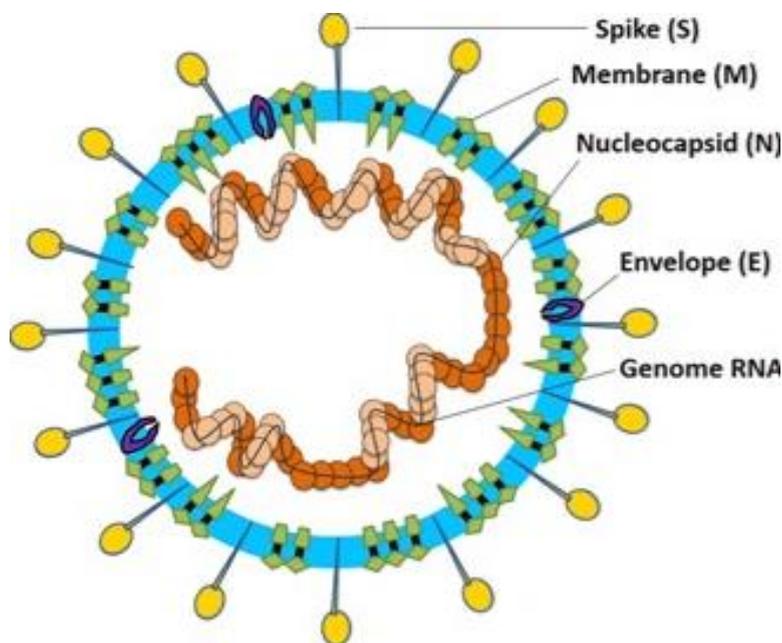
Em 11 de março de 2020 foi declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a COVID foi declarada uma pandemia e continuou se espalhando pelo mundo. O perfil clínico da doença é complexo pois existe muita sintomatologia diferente. O paciente pode ser assintomático, apresentar sintomas leves, moderados ou graves. Comparando a COVID com a pandemia da gripe (Influenza H1N1) em 2009, notou-se que a taxa de mortalidade é mais alta na COVID (AZKUR et al., 2020).

Pessoas com doenças de base, como diabetes, hipertensão, obesidade, doença pulmonar crônica, pessoas mais idosas tinham a tendência de ter uma sintomatologia mais grave. Um dos fatores mais importantes para alta mortalidade, falência múltipla de órgãos, síndrome respiratória aguda e coagulação intravascular disseminada, foi a tempestade de citocinas (AZKUR et al., 2020).

Após 2 a 14 dias de exposição, o indivíduo pode desenvolver sintomas como febre, tosse, dificuldade para respirar, dor de cabeça, dores musculares, fadiga, perda de paladar e/ou olfato, dor de garganta, coriza, vômito e diarreia. Além de também causar distúrbios neurológicos como AVC, epilepsia, comprometimento da consciência, encefalopatia e distúrbios psiquiátricos (DIXON et al. 2020).

Foi demonstrada a presença de coronavírus no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo se propagar de um neurônio para o outro através do transporte axonal (ROGERS et al., 2020)

O coronavírus possui picos que se projetam do envelope, dando ao vírus um formato de coroa de aproximadamente 100 nm. Esse envelope constitui-se em uma bicamada lipídica derivada da membrana celular do hospedeiro e quatro proteínas estruturais, spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleoproteína (N), que podemos observar na figura abaixo. Para se ligar às células epiteliais respiratórias do indivíduo, SARS-CoV-2 vai reconhecer a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para que isso ocorra vai precisar da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) pois é ela que vai clivar a proteína do pico viral em S1 e S2. A subunidade S2 permite a fusão de membranas virais e celulares fazendo com que o conteúdo viral penetre na célula por endocitose. É importante enfatizar que as proteínas SARS podem bloquear a resposta antiviral, levando à produção ineficiente de interferons tipo 1 e resposta antiviral prejudicada e aumentando a produção de citocinas pró inflamatórias, levando a morte celular, hiperinsuflação e tempestade de citocinas (AZKUR et al., 2020).



**Figura 7:** Estrutura viral do SARS-coV-2. Fonte: Li G et al., 2020).

Os mastócitos são células imunes inatas, lutam contra a invasão de microrganismos infecciosos, estão presentes principalmente no trato respiratório, pulmões, pele, trato gastrointestinal e meninges. (ARAC et al., 2019).

Pesquisas recentes demonstram que o coronavírus têm a capacidade de ativar células imunes inatas como monocitos/macrófagos, neutrófilos, células T, células natural killer (NK), mastócitos, células epiteliais e endoteliais do tecido residente e induzindo a tempestade de citocinas. Pelo fato dos mastócitos estarem presente na passagem nasal e trato respiratório inferior, quando o coronavírus entra em contato com indivíduo rapidamente é atacado por mastócitos e pelas células da imunidade inata (KRISTAS et al.,2020).

A ativação dos mastócitos pode ajudar combatendo diretamente a infecção viral exercendo uma função protetora, porém a ativação ampliada de mastócitos leva a aumento de citocinas inflamatórias e liberação de quimiocinas que pioram ainda mais a inflamação e aumentam a gravidade da doença. O vírus acaba ativando os mastócitos a liberarem várias moléculas pró-inflamatórias, como a histamina, triptase, IL-1 $\beta$ , CCL2, IL-6, GM-CSF e TNF- $\alpha$  potencializando a gravidade da doença (KRISTAS et al.,2020).

Sabe-se que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é altamente expressas no pulmão, a sua ligação com a proteína Spike do SARS-cov-2 chega a ser 10 vezes maior comparado a outros vírus SARS, tornando o pulmão muito mais vulnerável a infecção por SARS-coV-2 (LI et al., 2020).

Há uma linfopenia, que é uma diminuição na contagem de linfócitos, produzida pela tempestade de citocinas, isso acaba impedindo a produção de anticorpos antivirais pelo sistema imune adaptativo prejudicando a eliminação da infecção. É necessário ter respostas reguladas e suficientes para haver um bom prognóstico da doença, pois se houver uma resposta desregulada e insuficiente, a progressão da doença tende à gravidade (AZKUR eat al., 2020).

O CD147 é expresso em muitos tecidos e células desempenhando uma função na proliferação celular, apoptose, migração de células tumorais, metástase e diferenciação, especialmente sob condições hipóxicas. E o SARS-cov-2 está infectando células T através do pico dessa proteína que se encontra presente nos linfócitos T. A resposta imune ao coronavírus acontece logo após o epitélio ser infectado pelo vírus, a replicação viral pode causar lise celular e danos ao epitélio.

Esse epitélio apresentará antígenos virais para T CD8 +. Com suas granzimas e perforinas, as células NK junto as T CD8 + podem induzir apoptose com a ajuda da citotoxicidade nas células epiteliais infectadas. Os antígenos virais são reconhecidos por células dendríticas, apresentando-os para as células T CD4 + induzindo assim, a diferenciação dessa célula em direção à memória Th1, Th17 e à memória T auxiliar folicular. Essa última auxiliará as células B na produção de anticorpos específicos para o vírus de isotipo IgM, IgA e IgG. Essa super ativação de linfócitos T é relativamente responsável pela lesão imune grave (AZKUR et al., 2020).

Por essa causa, um dos achados importantes que é utilizado como critério de gravidade é a linfopenia associada ao SARS-coV-2, servindo até como biomarcador preditivo de gravidade ou recuperação. Em um estudo com 286 pacientes com casos graves de COVID apresentaram uma contagem alta de leucócitos e neutrófilos e baixa contagem de linfócitos, além de porcentagens menores de monócitos, eosinófilos e basófilos. A contagem de linfócitos B estavam na extremidade inferior da faixa normal. E as contagens médias de células T e NK estavam abaixo dos níveis normais, mostrando assim que as células mais afetadas pelo coronavírus são as células T (AZKUR et al., 2020).

#### *5.4 Agentes estressores*

A pandemia causou a perda de empregos, perda de renda, perda de familiares, perda de contato com pessoas, entre outras coisas. Park e colaboradores (2020) demonstraram em um estudo nos EUA com 1015 participantes, a associação da COVID-19 com estresse e a necessidade de intervenção em saúde mental. Nesse estudo foi observado que a grande maioria dos agentes estressores eram ler/ouvir sobre a gravidade do contágio, incerteza da duração da quarentena e o considerado mais estressante de todos, as preocupações financeiras (PARK et al., 2020).

A quarentena é a restrição do movimento de pessoas expostas a uma doença infecciosa para evitar a transmissão da mesma. Essa definição difere de isolamento, pois no isolamento acontece que pessoas diagnosticadas com a doença são separadas de pessoas não doentes (BROOKS et al., 2020).

Esse surto da COVID fez com que cidades fossem submetidas à quarentena em massa no mundo inteiro. Com isso, começaram a aparecer outros tipos de preocupação, além da preocupação de colocar vidas em risco e a superlotação de hospitais. Os profissionais de saúde foram os mais prejudicados psicologicamente pois estavam na primeira linha de defesa, com uma doença que ninguém sabia lidar no começo. Colocando a própria vida em risco, tendo má qualidade de sono, além da preocupação de transmissão da doença para algum familiar (PARK et al., 2020).

Esse estresse prolongado, tende a afetar a imunidade, a saúde física, a saúde mental e aumentam o abuso de substâncias. Pois como já foi discutido, situações estressantes tendem a diminuir as respostas a infecções, bem como a resposta à vacinação em geral. Além da tensão podendo causar falta de ar em doenças pulmonares e na asma, que seria algo de grande critério na COVID pois isso pode gerar efeitos mais graves da doença no indivíduo. Semelhantemente, doenças cardiovasculares/cardíacas, distúrbios do sono, dores de estômago, dores de cabeça também podem ser causadas pelo estresse em pacientes com COVID (MINIHAN et al., 2020).

O eixo HPA é ativado na infecção por SARS-cov-2 pois o estresse psicológico causado por esse vírus acaba induzindo a liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) levando a uma depressão induzida por estresse, ansiedade, distúrbios psiquiátricos, e transtorno de estresse pós-traumático (LI et al., 2020).

Os mediadores imunológicos e inflamatórios derivados de mastócitos desempenham um papel importante na patogenia que associam o estresse durante a pandemia pois eles vão reagir ao CRH e outros neuropeptídeos, podendo gerar uma exacerbação da inflamação (KEPURAJ et al., 2020).

As questões psicológicas mais relacionadas a pandemia foram: Ouvir/ler sobre a gravidade da doença, distanciamento social, perda de amigos e familiares, medo de morrer, medo de ser infectado e de transmitir o vírus para pessoas próximas, insônia, perda de empregos e principalmente insegurança econômica (DE OLIVEIRA et al., 2022).

O indutor mais frequente de dores de cabeças mediado pelos mastócitos nas meninges e no cérebro, é o estresse. Sugere-se então, que os mastócitos desempenham um papel significativo nos sintomas da doença, pois há relatos que a

maioria dos pacientes com COVID sofrem de forte dores de cabeça (ACHARYA et al., 2020).

Além disso, a tempestade de citocinas pode ultrapassar a barreira hematoencefálica aumentando a entrada de mediadores inflamatórios no cérebro. Esses fatores podem ativar as células da glia e causar a exacerbação respostas neuro inflamatórias agudas e crônicas contribuindo assim, para a patogênese de doenças neurodegenerativas e neuro inflamatórias, como a esclerose múltipla e a doença de Parkinson (HENEKA et al., 2020).

O estresse pode aguçar a dermatite atópica e a gravidade da urticária em pacientes com COVID-19, pois a ativação de mastócitos também pode aumentar a sensação de coceira (STEFANIAK et al., 2020).

Com isso, percebe-se que há uma relação entre o estresse e a modulação do sistema imune durante a pandemia. Visto que, o estresse e o aumento de cortisol a longo prazo, pode ativar o eixo HPA levando ao desequilíbrio do balanço Th1 e Th2, onde vai causar principalmente a supressão da IL-2, reduzindo a produção de células NK, macrófagos e interferon alfa. E também interferindo na resposta humoral, inibindo a produção de linfócitos Th2 e citocinas, como por exemplo IL-4, IL-5, IL-6 E IL-10 e IL-12. Além disso, compreende-se que o SARS-Cov-2 tem uma linfopenia como biomarcador da doença, produzida pela tempestade de citocinas, influenciando assim a exacerbação da infecção. A cronicidade da ativação do eixo HPA, junto com os processos inflamatórios levam a redução da atividade imune, predispondo o agravamento da infecção e a forma grave da doença.

## 6 CONCLUSÃO

O coronavírus é um vírus de alta contaminação que pode causar sintomas leves, moderados e graves. Ele foi responsável por impactos sociais, econômicos e culturais modificando diretamente o modo de viver no mundo.

O número de mortes e infectados foi algo de grande preocupação mundial e a necessidade de isolamento social foi a única medida capaz de enfraquecer a disseminação da doença. Tendo muitos motivos para gerar impactos psicológicos, como isolamento social, problemas financeiros, problemas de saúde, perda de amigos e familiares, desconhecimento da doença, informações sobre números de casos e de morte diariamente, entre outros.

E concluiu-se que esses impactos causados pelo estresse modulam não só a resposta do sistema imune, mas também sistema nervoso, cardíaco, motor e cognitivo, podendo gerar doenças e condições mais graves.

O que possibilitou a observação de alterações do sistema imune durante a pandemia, como o desequilíbrio da resposta Th1 e Th2, pela ativação do eixo HPA, a ativação de mastócitos interagindo com o CRH gerando a exacerbação da infecção, além da tempestade de citocinas e da coagulação disseminada que deixavam o paciente mais suscetível às formas graves da COVID.

As sequelas da COVID se estendem por meses após a recuperação do infectado e isso pode ser chamado de síndrome pós-covid. Para isso é necessário que haja um melhor preparo e qualificação de profissionais e equipes de saúde não só físico, mas também psicológicos de modo a compreender o enfrentamento causado por sequelas da COVID, que provavelmente aparecerão ao longo dos anos.

Além da importância de uma equipe multidisciplinar aliada ao profissional de psicologia com o intuito de administrar a saúde mental dos indivíduos impactando diretamente no bem-estar do paciente e de quem convive com ele.

## REFERÊNCIAS

- BAIG, Abdul Mannan et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995-998, 2020.
- FINSTERER, Josef; STOLLBERGER, Claudia. Update on the neurology of COVID-19. **Journal of Medical Virology**, 2020.
- DONG, Hongquan; ZHANG, Xiang; QIAN, Yanning. Mast cells and neuroinflammation. **Medical science monitor basic research**, v. 20, p. 200, 2014.
- BROOKS, Samantha K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912-920, 2020.
- PARK, Crystal L. et al. Americans' COVID-19 stress, coping, and adherence to CDC guidelines. **Journal of general internal medicine**, v. 35, n. 8, p. 2296-2303, 2020.
- AZKUR, Ahmet Kursat et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1564-1581, 2020.
- KEMPURAJ, Duraisamy et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. **The Neuroscientist**, v. 26, n. 5-6, p. 402-414, 2020.
- SOUSA, Maria Bernardete Cordeiro de; SILVA, Hélderes Peregrino A.; GALVÃO-COELHO, Nicole Leite. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 20, p. 2-11, 2015.
- BARBOSA, Leopoldo Nelson Fernandes et al. Frequência de sintomas de ansiedade, depressão e estresse em brasileiros na pandemia COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 413-419, 2021.
- OLIVEIRA, Wanderlei Abadio de et al. Impactos psicológicos e ocupacionais das sucessivas ondas recentes de pandemias em profissionais da saúde: revisão integrativa e lições aprendidas. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 37, 2020.
- DE SOUZA, Emídio José et al. Níveis de Cortisol: Impactos sobre a Saúde Mental e a Imunidade/Cortisol Levels: Impacts on Mental Health and Immunity. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 14, n. 53, p. 935-949, 2020.
- NECA, Cinthia Silva Moura et al. A influência do estresse sobre o sistema imunológico: Uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e539118291-e539118291, 2022.
- BIEGER, Milena; SCHONS, Laís Hilgert; SIEBERT, Cassiana. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS RELACIONADAS AO ESTRESSE EM PERÍODO ACADÊMICO. **Revista Perspectiva: Ciência e Saúde**, v. 6, n. 1, 2021.

COSTA, Priscilla Mota et al. Impactos psicológicos da síndrome pós-Covid. **PROJEÇÃO, SAÚDE E VIDA**, v. 1, n. 2, p. 32-38, 2020.

LIMA, Annie Silva; DE BRITO COSTA, Bianca; FERRAZ, Francielle Bonet. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HEMATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS INDICADORES DE ESTRESSE EM ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 1, p. 66-73, 2021.

FONSECA, Neura Cirqueira; GONÇALVES, Jacqueline Coimbra; ARAUJO, Graziela Silveira. Influência do estresse sobre o sistema imunológico. **Brasília: Faculdades Promove**, p. 1-8, 2015.

MIRANDA, Gilsie Bezerra Siebra. Fatores associados ao estresse em isolamento social durante a pandemia de Covid-19. 2021.

RODRIGUES, Cláudia Cristiane Filgueira Martins; SANTOS, Viviane Euzébia Pereira; TOURINHO, Francis. Estresse: normal ou patológico?. **Saúde & Transformação Social/Health & Social Change**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2016.

FILHO, Geraldo B. Bogliolo: Patologia Geral. 6 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2018. 214-222.

AROSA, Fernando A.; CARDOSO, Elsa M.; PACHECO, Francisco C. Fundamentos de Imunologia. 2 ed. Lisboa: **LIDEL**, 2012. 31-37.

FIGUEIREDO, Letícia De Barros; LEITÃO, Maicon Matos. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS EM ESTRESSE EMOCIONAL CRÔNICO.. In: **Anais do 2º CONIGRAN - Congresso Integrado Unigran Capital**. Anais...Campo Grande(MS) Unigran Capital, 2021.

DEBUC, Benjamin; SMADJA, David M. Is COVID-19 a new hematologic disease?. **Stem cell reviews and reports**, v. 17, n. 1, p. 4-8, 2021.

DIXON, Luke et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. **Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation**, v. 7, n. 5, 2020.

HENEKA, Michael T. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 12, n. 1, p. 1-3, 2020.

KRITAS, S. K. et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 34, n. 1, p. 9-14, 2020.

LI, Hao; XUE, Qun; XU, Xingshun. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. **Neurotoxicity research**, v. 38, n. 1, p. 1-7, 2020.

LI, Yanwei et al. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. **Pharmacological research**, v. 157, p. 104833, 2020.

MINIHAN, Elisha et al. COVID-19, mental health and psychological first aid. **Irish Journal of Psychological Medicine**, v. 37, n. 4, p. 259-263, 2020.

ROGERS, Jonathan P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 611-627, 2020.

STEFANIAK, Aleksandra A. et al. Itch in the era of COVID-19 pandemic: an unfolding scenario. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 5, p. e13477, 2020.

ARAC, Ahmet et al. Mastócitos meníngeos como principais efetores da patologia do AVC. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, p. 126, 2019.

ACHARYA, Arpan et al. A infecção por SARS-CoV-2 leva à disfunção neurológica. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, n. 2, pág. 167-173, 2020.

OMS estima que o estresse atinge cerca de 90% da população mundial; saiba como combatê-lo. **Imip**, 2020. Disponível em: <<http://www1.imip.org.br/imip/noticias/oms-estima-que-estresse-atinge-cerca-de-90-da-populacao-mundial-saiba-como-combatelo>>.

DE OLIVEIRA, Rita de Cássia Silva et al. Síndrome pós-Covid-19: breve revisão sistemática Long-Covid: brief systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5714-5729, 2022.

SILVEIRA, Luanny; TEIXEIRA, Maria Leiziane. INFLUÊNCIA DO ESTRESSE SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO: uma revisão bibliográfica<sup>1</sup>. 2021.

CAMPOS, HS. Corticoterapia. **Arq Asma Alerg Imunol**. 2018;2(3):324-334

TERRA, Rodrigo et al. Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 18, p. 208-214, 2012.

VELOSO, Pedro Henrique Fonseca et al. Sistema Imune: Onde os. 2022.

PAGLIARONE, A. C.; SFORCIN, J. M. Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. **Biosaúde**, v. 11, n. 1, p. 57-90, jan./jun. 2019.

FACCINI, A. M.; SILVEIRA, B. M.; RANGEL, R. T.; SILVA, V. L. Influência do estresse na imunidade: revisão bibliográfica. **Revista Científica da FMC**, v.l. 15, n.3, p.65-71, 2020.

GIANNETTI, Regina. Precisamos falar de estresse. **Linkedin**, 2019. Disponível em: <<https://pt.linkedin.com/pulse/precisamos-falar-sobre-stress-regina-giannetti-d-pereira>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo novo Coronavirus-COVID-19. **Boletim**

**epidemiológico especial Nº 137**, 2022. Disponível em:  
<<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022>>.

Li, Geng et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.