

## Impactos do estresse sobre o sistema imunológico durante a pandemia de COVID-19

Impacts of stress on the immune system during the COVID-19 pandemic

Impactos del estrés en el sistema inmunológico durante la pandemia de COVID-19

Recebido: 20/03/2023 | Revisado: 30/03/2023 | Aceitado: 03/04/2023 | Publicado: 07/04/2023

### **Layanna Almeida de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-1739>

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, Brasil

E-mail: [layannaalmeida62@gmail.com](mailto:layannaalmeida62@gmail.com)

### **Jhade D'umar Ferreira Maranhão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9272-5601>

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, Brasil

E-mail: [jhademaranhao.1999@gmail.com](mailto:jhademaranhao.1999@gmail.com)

### **Luis Artur Ferreira de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7121-1417>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [arturluis\\_ferrer@hotmail.com](mailto:arturluis_ferrer@hotmail.com)

### **Hivylla Lorrana dos Santos Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-3410>

Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão – IOC/LACEN-MA, Brasil

E-mail: [hivylla@gmail.com](mailto:hivylla@gmail.com)

### **Roberval Nascimento Moraes Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-490X>

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, Brasil

E-mail: [robervalmoraes11@gmail.com](mailto:robervalmoraes11@gmail.com)

### **Samira Abdalla da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-3631>

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, Brasil

E-mail: [samira.abdalla@ufma.br](mailto:samira.abdalla@ufma.br)

### **Luis Felipe Lima Lobato<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1401-0245>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: [felipe-lobato1@hotmail.com](mailto:felipe-lobato1@hotmail.com)

### **Resumo**

A crise gerada pela pandemia impactou diversos fatores da vida cotidiana das pessoas e promoveu mudanças que propiciaram o aumento do estresse. Esta situação chama atenção para possíveis complicações psiquiátricas, não apenas em pacientes que já foram infectados pelo vírus, mas também em toda a população que precisou lidar com as medidas implementadas pelo governo. Dessa forma, esse estudo baseia-se em avaliar o comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse perante a pandemia da COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa a partir do levantamento de dados nacionais e internacionais das seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. No estudo foi observada a relação do sistema nervoso, imunológico e endócrino, alterando mecanismos nos circuitos imunes neuroendócrino e acarretando danos à saúde pelos processos de estresse de isolamento social. Houve aumento da expressão de genes pró-inflamatórios e diminuição da expressão de genes antivirais aumentando riscos de complicações da COVID-19 devido alterações na transmissão de citocinas. O estresse e a COVID-19 elevam a secreção de IL-6, citocina que está associada à morte nos casos de COVID-19. Em profissionais da saúde houve alterações nas células imunológicas após serem expostos a fatores estressantes. Diante dos resultados obtidos, constatou-se que o estresse durante a pandemia afetou o sistema imunológico alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, aumentando a patogênese viral.

**Palavras-chave:** Estresse psicológico; Sistema imunológico; COVID-19; Citocinas.

---

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical – IOC/FIOCRUZ-RJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### Abstract

The crisis generated by the pandemic impacted several factors in people's daily lives and promoted changes that led to increased stress. This situation draws attention to possible psychiatric complications, not only in patients who have already been infected by the virus, but also in the entire population who had to deal with the measures implemented by the government. Thus, this study is based on evaluating the population's immune compromise associated with stress conditions in the face of the COVID-19 pandemic. This is an integrative literature review, with a qualitative approach based on the collection of national and international data from the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar. In the study, the relationship between the nervous, immune and endocrine systems was observed, altering mechanisms in the neuroendocrine immune circuits and causing damage to health due to the stress processes of social isolation. There was increased expression of pro-inflammatory genes and decreased expression of antiviral genes, increasing the risk of complications from COVID-19 due to changes in cytokine transmission. Stress and COVID-19 increase the secretion of IL-6, a cytokine that is associated with death in cases of COVID-19. In health professionals there were changes in immune cells after being exposed to stressors. In view of the results obtained, it was found that stress during the pandemic affected the immune system by altering the response against SARS-CoV-2, increasing viral pathogenesis.

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

### Resumen

La crisis generada por la pandemia impactó varios factores en el día a día de las personas y promovió cambios que derivaron en un aumento del estrés. Esta situación llama la atención sobre posibles complicaciones psiquiátricas, no solo en pacientes que ya han sido infectados por el virus, sino en toda la población que tuvo que lidiar con las medidas implementadas por el gobierno. Así, este estudio se basa en evaluar el compromiso inmunológico de la población asociado a condiciones de estrés ante la pandemia del COVID-19. Esta es una revisión bibliográfica integradora, con un enfoque cualitativo basado en la recopilación de datos nacionales e internacionales de las siguientes bases de datos: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Google Scholar. En el estudio se observó la relación entre los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino, alterando mecanismos en los circuitos inmunológicos neuroendocrinos y provocando daños a la salud por los procesos de estrés del aislamiento social. Hubo una mayor expresión de genes proinflamatorios y una menor expresión de genes antivirales, lo que aumentó el riesgo de complicaciones por COVID-19 debido a cambios en la transmisión de citoquinas. El estrés y el COVID-19 aumentan la secreción de IL-6, una citocina que se asocia con la muerte en casos de COVID-19. En los profesionales de la salud hubo cambios en las células inmunes después de haber estado expuestos a factores estresantes. A la vista de los resultados obtenidos, se constató que el estrés durante la pandemia afectó al sistema inmunológico alterando la respuesta frente al SARS-CoV-2, aumentando la patogénesis viral.

**Palabras clave:** Estrés psicológico; Sistema inmunológico; COVID-19; Citocinas.

## 1. Introdução

O surto da COVID-19 iniciou-se em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A princípio a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada de vários casos de pneumonia na cidade. Logo depois, observou-se que se tratava de uma nova cepa de coronavírus não identificada anteriormente em seres humanos (Araf, 2022). No dia 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram a nova cepa de coronavírus, denominada de síndrome respiratória aguda grave do coronavírus-2 (Sars-CoV-2, do inglês severe acute respiratory coronavirus-2) que atualmente está disseminado por toda parte do mundo (Dwyer, 2023).

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o mais alto nível de alerta para o surto do novo coronavírus, que constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), conforme o Regulamento Sanitário Internacional. Visando interromper a propagação do coronavírus por meio da cooperação da sociedade e das medidas sanitárias contra o vírus. Em 11 de março a COVID-19 foi reconhecida como uma pandemia grave (Forchette, 2021).

A crise gerada pela pandemia impactou diversos fatores da vida cotidiana das pessoas e promoveu mudanças que propiciaram o aumento do estresse. Esta situação chama atenção para possíveis complicações psiquiátricas, não apenas em pacientes que já foram infectados pelo vírus, mas também em toda a população que precisou lidar com as medidas implementadas pelo governo. Somado a isso, os profissionais de saúde que estão trabalhando diretamente no combate da

COVID-19 são mais suscetíveis ao desenvolvimento de estresse, sendo um sinal para problemas na saúde mental destes (Dos Santos et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019), o estresse patológico atinge mais de 90% da população mundial (Delgado, 2021). Sabe-se que o estresse é uma resposta adaptativa do organismo a um estímulo ou situações estressantes. Tais situações levam as glândulas adrenais a produzirem cortisol, adrenalina e noradrenalina, os quais são hormônios que alteram diversas funções metabólicas (Yaribeygi, 2017). Em resposta ao estresse ocorre a ativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), que promove ação reguladora em vários sistemas, como o sistema imunológico, levando o organismo a induzir a apoptose de células T, reduzir a produção de anticorpos de células B e deprimir a migração de neutrófilos para o tecido durante o processo de inflamação, podendo ocasionar infecções no tecido durante o processo de inflamação inclusive pelo SARS-CoV-2 (Chainy, 2020; Souza et al., 2020).

Atualmente há mais de 750 milhões de casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2 no mundo e mais de 6 milhões de óbitos (Organização Pan-Americana de Saúde [OPAS], 2023) O Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional sobre a Pandemia de Coronavírus de 2019 (COVID-19) emitiu um relatório recomendando que a pandemia continue sendo uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em janeiro de 2023. No Brasil, até o dia 06 de fevereiro de 2023, havia um total de 36.878.774 casos confirmados e 697.439 óbitos (Organização Mundial de Saúde [OMS], 2023).

Com a ascensão das medidas de contenção para controle e prevenção da COVID-19, o medo e as inseguranças relacionadas ao futuro, pressões do dia a dia e sobrecarga psicológica, foi levantada a hipótese de que a exposição constante a situações estressoras, causada pela pandemia de COVID-19, pode alterar mecanismos fisiológicos relacionados com os níveis de hormônios responsáveis por promover o estresse, o que tende a afetar diretamente o sistema imunológico, eventualmente alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, podendo comprometer a imunopatologia da doença COVID-19, e consequentemente aumentando a vulnerabilidade à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (Gusev, 2022; Van de Veerdonk, 2022).

Nesse sentido, trabalhos como este, que se caracterizam por estudar o aumento do estresse e sua consequência para o sistema imunológico, proporcionam uma nova perspectiva sobre como as condições sociais associadas a pandemia podem contribuir de maneira direta ou indireta para a progressão da COVID-19 (Xiong, 2020).

## 2. Metodologia

O presente estudo foi baseado em revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa a partir do levantamento de dados nacionais e internacionais sobre o tema (Cooper, 1982). Para o levantamento bibliográfico foi realizada uma busca eletrônica por trabalhos científicos publicados em bases de dados como, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde Scientific (LILACS), United States National Library of Medicine (PubMed) e Google Scholar, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “estresse psicológico”, “sistema imunológico”, “COVID-19” e “citocinas” nos idiomas inglês e português.

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

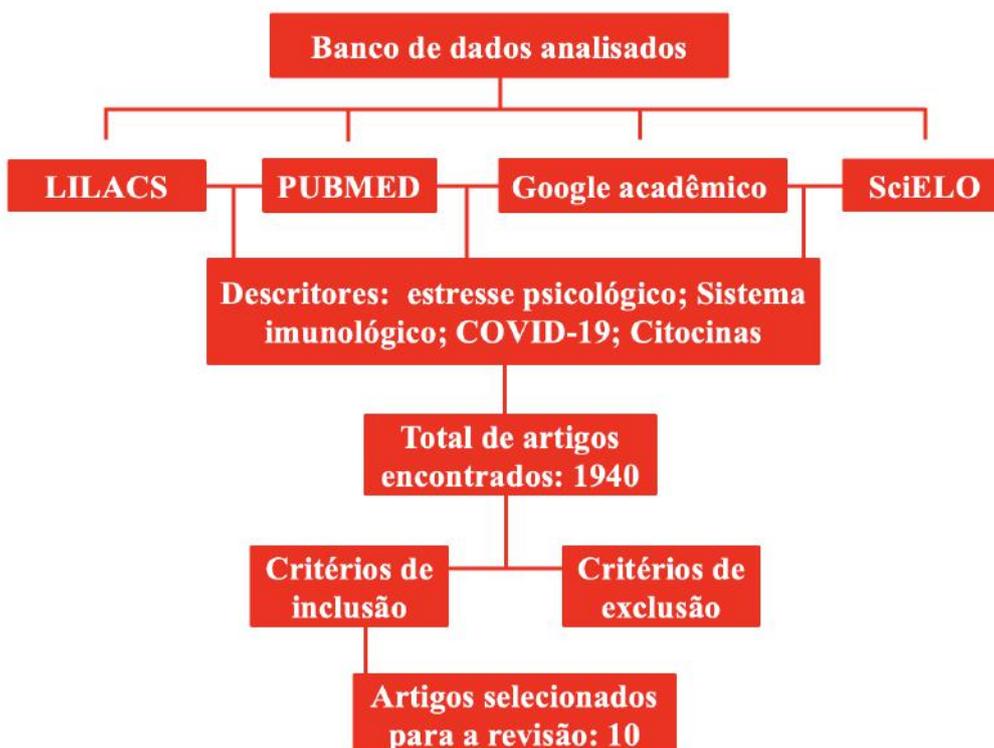
Foram selecionados artigos de língua inglesa ou portuguesa que apresentassem relevância ao tema e ao objetivo proposto. Além disso, foram incluídos dados oficiais divulgados por órgãos governamentais. Foram excluídos trabalhos que não apresentavam relevância ao tema abordado, não estavam nos idiomas português ou inglês, e que apresentavam ano de publicação anterior a 2019 (Figura 1).

A pesquisa não apresentou riscos, pois não foi realizada com pessoas e/ou animais, nem direta, nem indiretamente.

Este estudo promoveu conhecimento a respeito do comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse perante a pandemia de COVID-19.

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

**Figura 1** - Fluxograma da metodologia utilizada para a revisão integrativa de literatura.



Fonte: Autoria própria.

### 3. Resultados

Para a presente revisão integrativa foram selecionados 10 artigos científicos dos quais a maioria pertencia a base de dados PubMed. No Quadro 1 foram listados os artigos que integraram a discussão.

**Quadro 1** - Caracterização dos estudos selecionados conforme autor, título, revista de publicação, base de dados e ano.

Nº	Autores	Títulos	Revista de publicação	Base de dados	Ano
1	Kempuraj et al.	COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation.	The Neuroscientist	PubMed	2020
2	Lamontagne, Pizzagalli & Olmstead;	Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome?	Stress And Health	PubMed	2020
3	Lima et al.	The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease).	Psychiatry Research	PubMed	2020
4	Peters et al.	To stress or not to stress: brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to sars-cov-2	Neurobiology Of Stress	PubMed	2021
5	Holmes et al.	Implication of Spiritual Network Support System in Epigenomic Modulation and Health Trajectory	Internacional Journal of Environmental Research and Public Health	PubMed	2019
6	Raony et al.	Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: potential impacts on mental health.	Frontiers In Immunology	PubMed	2020
7	Santos apud. Powell	Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context.	Brain, Behavior, & Immunity – Health	PubMed	2020; 2013
8	Silva et al.	Aspectos neurobiológicos do desenvolvimento de psicopatologias nos profissionais de saúde durante o enfrentamento à pandemia do SARS-CoV-2.	Revista de Medicina	Google Acadêmico	2021
9	Bardaquim et al.	Stress and cortisol levels among members of the nursing team	Revista Brasileira de Enfermagem	Pubmed	2020
10	Yang et al.	Immune response of frontline medical workers providing medical support for Wuhan COVID-19 patients, China.	International Immunopharmacology	PubMed	2021

Fonte: Autoria própria.

Para o Quadro 2, após leitura criteriosa, foi abordado o objetivo, tipo de estudo e resultados esperados dos artigos utilizados.

**Quadro 2** - Caracterização dos estudos selecionados quanto ao seu objetivo, tipo de estudo e seus resultados esperados.

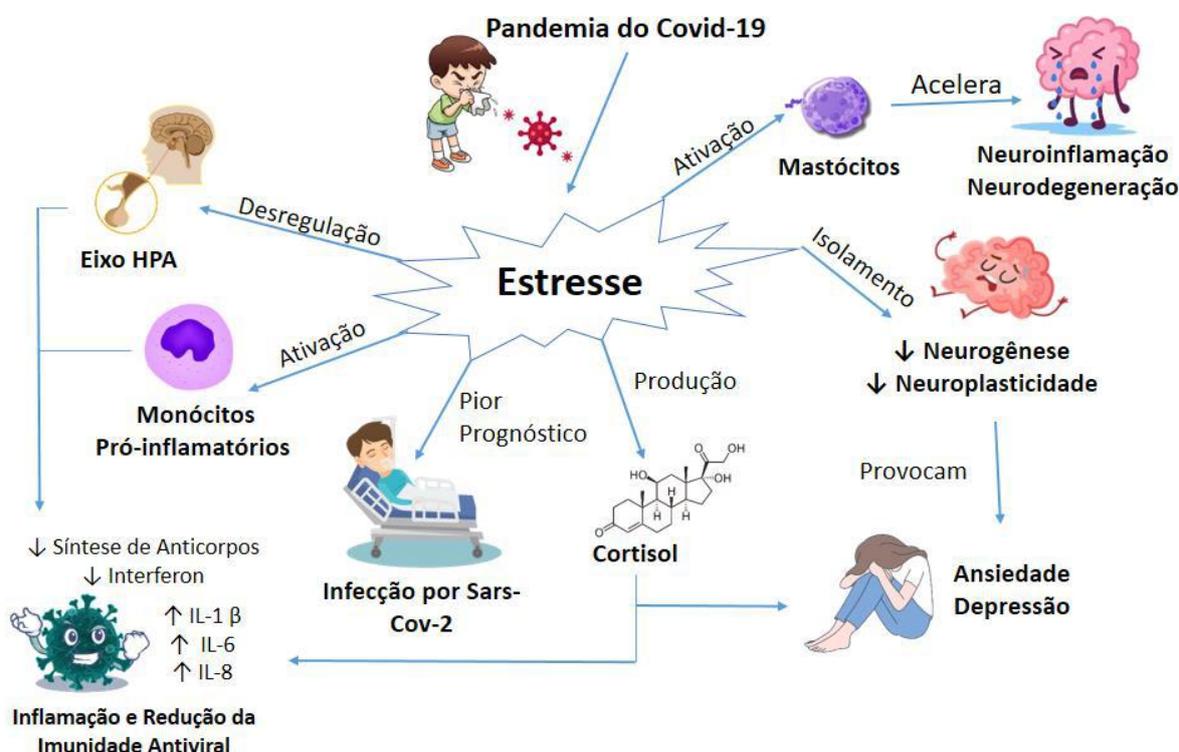
Nº	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados esperados
1	O SARS-CoV-2 pode ativar monócitos / macrófagos, células dendríticas, células T, mastócitos, neutrófilos e induzir tempestade de citocinas no pulmão. COVID-19 pode ativar mastócitos, neurônios, células gliais e células endoteliais. A infecção por SARS-CoV-2 pode causar estresse psicológico e neuroinflamação.	Estudo Observacional	O estresse psicológico associado a COVID-19 e outras condições estressantes podem causar e exacerbar a ativação aguda e crônica dos mastócitos, que pode acelerar o início, a progressão e a gravidade da neuroinflamação e doenças neurodegenerativas.

2	Descrever como a exposição pré-existente ao estresse crônico interage sinergicamente com a patogênese da SARS-CoV-2, produzindo resultados potencialmente fatais.	Meta análise pré-clínica e clínica.	Estresse psicológico pré-existente e a inflamação interagem com as respostas imunes à infecção por SARS-CoV-2, piorando seu prognóstico.
3	Realizar uma análise sobre as consequências na saúde mental advindas do período de isolamento social durante a pandemia de COVID-19.	Estudo Epidemiológico	Indivíduos submetidos ao isolamento social estão mais suscetíveis a apresentar transtornos de saúde mental, devido à privação e contenção social, surgindo estresse, ansiedade e depressão. Os profissionais da saúde enfrentam os maiores desafios por estarem na linha de frente.
4	Motivar os esforços de pesquisas futuras para esclarecer se as intervenções psicossociais têm o potencial de otimizar as respostas neuroendócrino-imunes contra infecções virais respiratórias durante e após a pandemia de COVID-19.	Revisão narrativa da literatura.	O estresse é geralmente considerado patogênico, com dados abundantes apoiando um efeito neuroendócrino-imune prejudicial do estresse psicossocial crônico nas infecções virais. A redução do estresse psicossocial crônico pode, portanto, ter efeitos benéficos e potencialmente prevenir infecções ou contribuir para um curso mais brando das doenças respiratórias virais.
5	Explorar, em detalhes, os efeitos patológicos do bloqueio na imunidade e apresentar métodos sugeridos para melhorar nossas habilidades físicas, psicológicas e de saúde para combater a infecção viral no contexto da pandemia de COVID-19.	Estudo observacional	A solidão e as preocupações subsequentes com a pandemia durante o distanciamento social, a quarentena e o bloqueio são estressores psicossociais que afetam negativamente o sistema imunológico. Esses efeitos ocorrem por meio de mecanismos controlados pelo SNS e pelo eixo HPA que alteram a regulação imunológica, ou seja, a CTRA, que promove a inflamação e diminui as respostas antivirais, levando à proteção inadequada contra doenças virais.
6	Entender como a relação entre SARS-CoV-2 / hospedeiro pode possivelmente prejudicar as interações entre os sistemas imunológico, nervoso e endócrino, levando a sintomas psiquiátricos.	Revisão Sistemática	Foi demonstrado que pessoas solitárias apresentam várias desregulações imunológicas, como a expressão regulada positivamente de genes de citocinas pró-inflamatórias. Portanto, é possível que alterações no sistema imunológico estejam envolvidas nos impactos negativos da solidão na saúde mental. Assim, é concebível que mediadores inflamatórios também estejam envolvidos no impacto da quarentena na saúde mental, durante o COVID-19.
7	Apontar questões sobre os efeitos da pandemia Covid-19 em condições como isolamento e baixo nível socioeconômico, ou seja, como se relaciona com o estresse.	Revisão bibliográfica; Estudo Experimental	Uma análise de representação do transcriptoma mostrou expansão relativa do transcriptoma de monócitos pró-inflamatórios imaturos em células mononucleares do sangue periférico de pessoas sujeitas a estresse social crônico (baixo nível socioeconômico) e não humanos (camundongos) sujeitos a derrota social repetida.
8	Compreender as alterações neurobiológicas que ocorrem em profissionais da área de saúde atuantes na pandemia, devido aos estressores crônicos, bem como os problemas psicológicos associados a tais mudanças.	Estudo observacional	Os profissionais de saúde que atuam no enfrentamento da Covid-19 estão submetidos a situações de estresse agudo e crônico, acarretando no desencadeamento de reações como anormalidades no eixo HPA alterações nas monoaminas; aumento da inflamação; além da diminuição da neurogênese e neuroplasticidade, o que leva ao desenvolvimento de distúrbios psicológicos.
9	Identificar a influência dos níveis de cortisol na imunidade e na saúde mental de enfermeiros.	Estudo Experimental	Conforme os achados, o Cortisol em níveis altos está mais relacionado aos estressores psicossociais e também a depressão, quando baixo. Sob o âmbito da imunidade, alto nível do hormônio está relacionado com a redução do sistema imunológico, e em níveis baixos exacerba a resposta imunológica, fazendo com que haja uma resposta inflamatória exagerada, aumentando assim os riscos de suscetibilidade a alguns patógenos.
10	Avaliar a resposta imunológica de médicos e enfermeiras da linha de frente que tratam e cuidam de pacientes Wuhan COVID-19.	Estudo retrospectivo	O estudo envolveu 76 profissionais e 152 controles, que mostrou alterações em células imunológicas dos profissionais após fornecer suporte para os pacientes. A COVID-19 eleva os níveis de estresse na equipe médica e causa uma sobrecarga psicológica.

Fonte: Autoria própria.

Os principais resultados do Quadro 2, foram ilustrados na Figura 2.

**Figura 2** - Principais Efeitos do Estresse decorrente da Pandemia do Covid-19.



HPA: Hipotálamo, Pituitária, Adrenal; IL: Interleucina. Fonte: Autoria própria.

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

## 4. Discussão

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

Yang et al. (2021) realizaram um estudo retrospectivo objetivando avaliar a resposta imunológica de médicos e enfermeiras da linha de frente que tratavam e cuidavam de pacientes de Wuhan com COVID-19. Inicialmente todos foram testados para o vírus SARS-CoV-2 obtendo resultado negativo. Também foram excluídos médicos que tivessem doenças físicas ou psíquicas. O estudo envolveu 76 profissionais e 152 controles, que mostrou alterações em células imunológicas dos profissionais após fornecerem suporte para os pacientes. A COVID-19 eleva os níveis de estresse na equipe médica e causa uma sobrecarga psicológica. Ainda, as mulheres responderam ao estresse agudo de uma forma mais pró-inflamatória e sofreram mais mudanças nas células imunológicas. Também foi mostrado que o estresse psicossocial regula a resposta imune através da ativação do SNS e do eixo HPA, promovendo a liberação de neurotransmissores catecolaminérgicos e corticosterona. Dessa forma, o estresse está envolvido na mudança das células imunológicas e pode tornar os profissionais mais suscetíveis ao vírus.

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

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

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

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

Silva et al. (2021) selecionaram 14 artigos para sua revisão integrativa buscando compreender as alterações neurobiológicas, devido o estresse crônico, em profissionais da saúde que atuaram durante a pandemia. Observou-se que a exposição a estressores psicológicos alteram vários mecanismos neurobiológicos, inclusive relacionados ao eixo HPA. Houve alteração do nível de monoaminas circulantes. A noradrenalina e o cortisol liberados em decorrência do estresse crônico promove a ativação do SNS e liberação de citocinas, desencadeando uma resposta neuroinflamatória. A prevalência de depressão nos profissionais atingiu 50,7% e os sintomas relacionados ao estresse foi de 70,4% durante o período pandêmico.

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

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

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

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

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

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

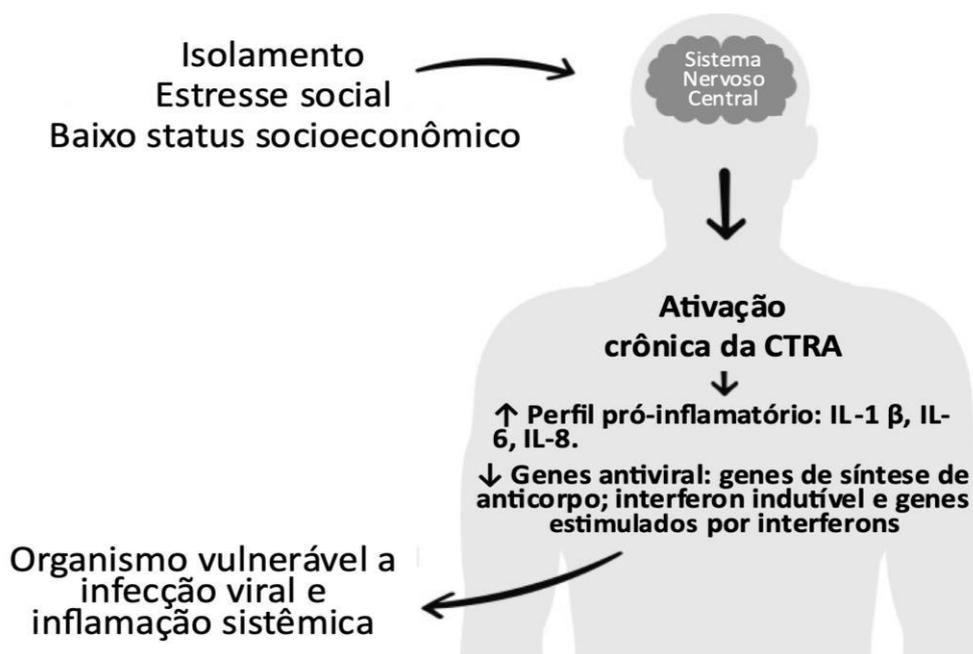
O estresse também pode ativar células imunes inatas presentes na derme, como os mastócitos, que passam a liberar histaminas e citocinas inflamatórias que alteram a função da barreira. Isso foi observado em um estudo que também mostrou o impacto negativo da ativação do eixo HPA em outras barreiras, como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

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

Também foi possível observar que piores condições socioeconômicas elevam marcadores inflamatórios, se associam a sintomas de ansiedade e depressão (Raony et al., 2020; Santos, 2020) e levam a um pior resultado de COVID-19 (Peters et al., 2021). Há um aumento de hormônios do estresse. Níveis consideráveis de cortisol foram encontrados no cabelo de pais e filhos de um estudo e 53 genes candidatos a resposta transcricional conservada à adversidade (CTRA) foram avaliados indicando regulação negativa da expressão de genes antiviral e regulação positiva da expressão de genes pró-inflamatórios em pessoas com baixo status socioeconômico (Figura 3) (Santos, 2020).

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

**Figura 3** - Isolamento, estresse social ou baixo status socioeconômico e seus efeitos sobre o organismo.



CTRA: resposta transcricional conservada à adversidade; IL: Interleucina. Fonte: Adaptada de Santos, (2020).

Tanto a COVID-19 quanto o estresse crônico ativam as vias de sinalização de NF- $\kappa$ B, levando a uma tempestade de citocinas, marcada pela hipersecreção de IL-1  $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (Porrivahi et al., 2021; Lamontagne, et al., 2020).

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

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

Em roedores, o estresse crônico se associou com a involução da glândula timo. Isso indica a diminuição significativa de células T e B, células NK e monócitos, durante e após a exposição ao estresse. Este processo de migração de células imunológicas mediadas por hormônios adrenais mostra que o estresse pode promover maior risco de complicações da COVID-19 devido a alterações na transmissão de citocinas (Lamontagne et al., 2020).

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

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

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

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

A resposta imune mediada por células Th1 são ativadas em pacientes com COVID-19 e marcam o aumento de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, a tempestade de citocinas. Além disso, a resposta mediada por Th2 também é ativada e marca o aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10, que ajudam a suprimir a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Os IFN tipo 1, que apresentam propriedades anti-inflamatórias e são importantes na restrição da replicação viral, são deficientes em pacientes com COVID-19, o que contribui para o aumento da patogênese da doença. (Peters et al., 2021).

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

Outro fator importante que poderia promover o aumento da patogênese da doença seria o feedback negativo e a regulação negativa de receptores de glicocorticoides, em que aumenta a produção de citocinas no decorrer da infecção viral

(Porrivahi et al., 2021). A administração de glicocorticoides em pacientes com COVID-19 pode ajudar a prevenir ou diminuir a elevação de citocinas, por causa de sua capacidade de conter a transmissão de IL-6 (Lamontagne et al., 2020).

## 5. Considerações Finais

Conforme objetivo principal desta pesquisa que caracteriza-se por avaliar o comprometimento imunológico populacional associado a condições de estresse durante a pandemia de COVID-19, observa-se que, a exposição constante a situações estressoras causadas pela pandemia da COVID-19 ocasionam processos de alteração em mecanismos fisiológicos do corpo, possibilitando a elevação da produção dos chamados hormônios do estresse, que afetam o sistema imunológico alterando a resposta imune contra o SARS-CoV-2, contribuindo para a vulnerabilidade à infecção. Diante dos resultados obtidos, constatou-se que o estresse durante a pandemia afetou o sistema imunológico alterando a resposta contra o SARS-CoV-2, aumentando a patogênese da doença. Além disso, os profissionais de saúde, devido a alta demanda de trabalho durante a pandemia, estavam mais propensos a situação de estresse e consequentemente apresentaram uma considerável vulnerabilidade à infecção por SARS-CoV-2, independente do fato da exposição por estarem na linha de frente dos atendimentos. Dessa forma, é notório a sinergia entre o estresse e a patogênese do SARS-CoV-2, produzindo resultados prejudiciais à saúde (Porrivahi et al., 2021). Entretanto, torna-se necessário estudos contínuos pós-pandemia para entender de maneira mais profunda e específica sobre os mecanismos que correspondem aos danos psicológicos causados pela pandemia de COVID-19 (Peters et al., 2021).

## Referências

- Araf, Y., Akter, F., Tang, Y. D., Fatemi, R., Parvez, M. S. A., Zheng, C., & Hossain, M. G. (2022). Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of medical virology*, 94(5), 1825-1832.
- Brasil, M. D. S. (2017). Ministério da saúde. *Painel Coronavírus*. Brasil, 2022. <https://covid.saude.gov.br/>.
- Chainy, G. B., & Sahoo, D. K. (2020). Hormones and oxidative stress: an overview. *Free Radical Research*, 54(1), 1-26.
- Cooper, H. M. (1982). Cooper, Harris M. Scientific Guidelines for Conducting Integrative Research Reviews. *Review of Educational Research*, 52 (Summer, 1982), 291-302.
- Delgado, C. E., Silva, E. A., Castro, E. A. B. D., Carbogim, F. D. C., Püschel, V. A. D. A., & Cavalcante, R. B. (2021). COVID-19 infodemic and adult and elderly mental health: a scoping review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 55.
- Dos Santos, I. A. M., Accorsi, D. X., Accorsi, J. X., Bohac, S., & Chin, C. M. (2020). COVID-19 e Saúde Mental. *ULAKES JOURNAL OF MEDICINE*, 1.
- Dwyer, D. E. (2023, February). The Origins of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 44, No. 01, pp. 003-007).
- Forchette, L., Sebastian, W., & Liu, T. (2021). A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Current medical science*, 1-15.
- Gusev, E., Sarapultsev, A., Solomatina, L., & Chereshevnev, V. (2022). SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1716.
- Holmes Jr, L., Chinaka, C., Elmi, H., Deepika, K., Pelaez, L., Enwere, M., ... & Dabney, K. W. (2019). Implication of spiritual network support system in epigenomic modulation and health trajectory. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(21), 4123.
- Kempuraj, D., Selvakumar, G. P., Ahmed, M. E., Raikwar, S. P., Thangavel, R., Khan, A., ... & Zaheer, A. (2020). COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *The Neuroscientist*, 26(5-6), 402-414.
- Lamontagne, S. J., Pizzagalli, D. A., & Olmstead, M. C. (2021). Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress and Health*, 37(3), 401-414.
- Lima, C. K. T., de Medeiros Carvalho, P. M., Lima, I. D. A. S., de Oliveira Nunes, J. V. A., Saraiva, J. S., de Souza, R. I., Silva, C.G.L. & Neto, M. L. R. (2020). The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry research*, 287, 112915.
- Maranhão, S.D.S. Secretaria da Saúde. Brasil, M.D.S. Ministério da Saúde. *Boletins COVID-19-2022*. (2022). <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19/>.

- Organização Mundial da Saúde (OMS). *Histórico da pandemia de COVID-19*. (2020). <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). *Painel do Coronavírus da OMS*. (2022). <https://covid19.who.int/>
- Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). *Pandemia de COVID-19 permanece como emergência de saúde pública de importância internacional*. 2023.
- Pereira, M. D., de Oliveira, L. C., Costa, C. F. T., de Oliveira Bezerra, C. M., Pereira, M. D., dos Santos, C. K. A., & Dantas, E. H. M. (2020). A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(7).
- Peters, E. M., Schedlowski, M., Watzl, C., & Gimsa, U. (2021). To stress or not to stress: Brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to SARS-CoV-2. *Neurobiology of stress*, 14, 100296.
- Pourriyahi, H., Saghadzadeh, A., & Rezaei, N. (2021). Altered immunoemotional regulatory system in COVID-19: From the origins to opportunities. *Journal of neuroimmunology*, 356, 577578. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577578>.
- Powell, N. D., Sloan, E. K., Bailey, M. T., Arevalo, J. M., Miller, G. E., Chen, E., ... & Cole, S. W. (2013). Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via  $\beta$ -adrenergic induction of myelopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(41), 16574-16579.
- Raony, Í., de Figueiredo, C. S., Pandolfo, P., Giestal-de-Araujo, E., Oliveira-Silva Bomfim, P., & Savino, W. (2020). Psycho-neuroendocrine-immune interactions in COVID-19: potential impacts on mental health. *Frontiers in immunology*, 1170.
- Dos Santos, R. M. (2020). Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context. *Brain, behavior, & immunity-health*, 7, 100103.
- Silva, G. C., Santos, M. J. M. N., de Melo Magalhães, P. R., & Junior, L. S. B. (2021). Aspectos neurobiológicos do desenvolvimento de psicopatologias nos profissionais de saúde durante o enfrentamento à pandemia do SARS-CoV-2. *Revista de Medicina*, 100(1), 49-56.
- Souza, E. J. D., Marques, M. H. V. P., Nóbrega, D. A. B., Arrais, L. T. T., Souza, M. N. A. (2020) Níveis de Cortisol: Impactos sobre a Saúde Mental e a Imunidade. *Id on Line Revista de Psicologia*. vol.14, n.53, p. 935-949. <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2860/4607#>.
- Van de Veerdonk, F. L., Giamarellos-Bourboulis, E., Pickkers, P., Derde, L., Leavis, H., van Crevel, R., Engel, J. J., Wiersinga, W. J., Vlaar, A. P. J., Shankar-Hari, M., van der Poll, T., Bonten, M., Angus, D. C., van der Meer, J. W. M., & Netea, M. G. (2022). A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nature medicine*, 28(1), 39–50. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9>.
- Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L. M. W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., & McIntyre, R. S. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 277, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>.
- Yang, J., Wang, Q., Zhang, S., Li, Z., & Jiang, W. (2021). Immune response of frontline medical workers providing medical support for Wuhan COVID-19 patients, China. *International immunopharmacology*, 94, 107479. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107479>.
- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. *EXCLI journal*, 16, 1057–1072. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>.