

Os impactos do estresse e ansiedade na imunidade: uma revisão narrativa

The impacts of stress and anxiety on immunity: a narrative

Los impactos del estrés y la ansiedad en la inmunidad: una revisión narrativa

Antonio Gustavo Nascimento¹, Kaio César Maciel Soares¹, Letícia Santana de Souza¹, Marco Túlio Silva Jardim¹, Rebeca Ribeiro Chaves¹, Clarissa Leal Silva e Souza¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os impactos da ansiedade e do estresse no sistema imunológico e suas implicações. **Revisão bibliográfica:** O estresse e a ansiedade são relações fisiológicas do organismo humano frente a situações existenciais inerentes ao meio de contexto de um indivíduo ou a sua psique. Observa-se diversas alterações nos sistemas do organismo humano, como o imunológico, cardiovascular, endócrino e nervoso quando o estresse e ansiedade estão exacerbados e cronificados, a partir de inflamações periférica e central. Essas inflamações induzem à elevação de monócitos e citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , TNF- α , IL-6 e aumento de radicais livres na circulação, o que prejudica os componentes celulares. Dessa forma, as consequências desses processos podem gerar ou agravar doenças, tendo em vista os inerentes distúrbios que podem ser desencadeados. **Considerações finais:** Devido à alta incidência do estresse e ansiedade na sociedade atual, é necessário compreender os inúmeros efeitos exacerbados por essas patologias que levam a supressão imunológica. Os indivíduos acometidos tendem a desenvolver e/ou agravar diversas condições, tais como: alopecia areata, ativação viral da herpes, síndrome do intestino irritável e dermatoses como a psoríase.

Palavras-chave: Estresse, Ansiedade, Imunidade.

ABSTRACT

Objective: To analyze the impacts of anxiety and stress on the immune system and its implications. **Bibliographic review:** Stress and anxiety are physiological relationships of the human organism in the face of existential situations inherent to the context of an individual or his psyche. Several changes are observed in the human body systems, such as the immune, cardiovascular, endocrine and nervous systems when stress and anxiety are exacerbated and chronic, from peripheral and central inflammation. These inflammations induce the elevation of monocytes and pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , TNF- α , IL-6 and increase of free radicals in the circulation, which damages the cellular components. In this way, the consequences of these processes can generate or worsen diseases, in view of the inherent disorders that can be triggered. **Final considerations:** Due to the high incidence of stress and anxiety in today's society, it is necessary to understand the numerous effects exacerbated by these pathologies that lead to immune suppression. Affected individuals tend to develop and/or worsen several conditions, such as: alopecia areata, herpes viral activation, irritable bowel syndrome and dermatoses such as psoriasis.

Keywords: Stress, Anxiety, Immunity.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los impactos de la ansiedad y el estrés en el sistema inmunológico y sus implicaciones. **Revisión bibliográfica:** El estrés y la ansiedad son relaciones fisiológicas del organismo humano ante

¹ Faculdade de Saúde Santo Agostinho (FASA), Afya Educacional, Vitória da Conquista – BA.

situaciones existenciales inherentes al contexto de un individuo o su psiquis. Se observan varios cambios en los sistemas del cuerpo humano, como el sistema inmunológico, cardiovascular, endocrino y nervioso cuando el estrés y la ansiedad se exacerbaban y se vuelven crónicos, a partir de la inflamación periférica y central. Estas inflamaciones inducen la elevación de monocitos y citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , TNF- α , IL-6 y aumento de radicales libres en la circulación, lo que daña los componentes celulares. De esta forma, las consecuencias de estos procesos pueden generar o empeorar enfermedades, en vista de los trastornos inherentes que pueden desencadenar. **Consideraciones finales:** Debido a la alta incidencia de estrés y ansiedad en la sociedad actual, es necesario comprender los numerosos efectos exacerbados por estas patologías que conducen a la inmunosupresión. Los individuos afectados tienden a desarrollar y/o empeorar varias condiciones, tales como: alopecia areata, activación viral del herpes, síndrome del intestino irritable y dermatosis como la psoriasis.

Palabras clave: Estrés, Ansiedad, Inmunidad.

INTRODUÇÃO

A ansiedade é caracterizada por um sentimento complexo que envolve simultaneamente medo, inquietude, apreensão e pensamentos recorrentes sobre o futuro, que podem levar a irritabilidade, alterações de comportamento e até sensações de tristeza (BENETON E, et al., 2021). Existem várias etiologias envolvidas na origem da ansiedade, como interações de fatores neurobiológicos, psicossociais, ambientais e também pode envolver a predisposição genética. Exemplos desses fatores são: histórico familiar de doenças psiquiátricas em familiares de 1º grau, comorbidades, trauma, estresse, dentre outros (LOPES AB, et al., 2021).

A prevalência desses transtornos de ansiedade do mundo gira em torno de 7,3%. Sabe-se que vários fatores estão relacionados a esses distúrbios, dentre os quais podem-se destacar: socioeconômicos, culturais, ambientais e diversas variáveis, que envolvem sexo (com maior acometimento das mulheres), renda, anos de estudo, alcoolismo, tabagismo e doenças crônicas (COSTA CO, et al., 2019). Em níveis elevados, a ansiedade pode trazer prejuízo pessoal, podendo influenciar negativamente nas atividades cotidianas e, dessa forma, implicar um desequilíbrio emocional e social, atingindo diversos âmbitos da vida de um sujeito acometido, tais como família, trabalho e relacionamentos interpessoais (BENETON E, et al., 2021).

O estresse é compreendido por uma reação tanto fisiológica quanto psicológica, que produz mudança no comportamento físico e emocional, envolvendo fases de progressão e acontecendo em resposta a determinadas reações desagradáveis de causa interna, externa e/ou inesperada (PRETO VA, et al., 2018). Nesse sentido, o estresse envolve fatores cognitivos, comportamentais e emocionais, que a longo prazo podem influenciar em outras áreas e piorar as que já estão sendo implicadas, resultando em graus variáveis de morbidade para os indivíduos acometidos (BENETON E, et al., 2021). Além disso, é evidenciado que existe uma forte relação entre os sistemas neuroendócrino e imunológico e, nesse sentido, existem diferentes influências do estresse em diversos processos inflamatórios que podem predispor a várias doenças crônicas, incluindo as de maior morbidade e mortalidade, como as cardiovasculares, por exemplo, impactando os mais diversos sistemas orgânicos do organismo humano (ANTUNES J, 2019).

Os fatores de âmbito psicológico e emocional, como ansiedade, depressão e pânico, estão cada vez mais presentes na vida humana moderna, atingindo significativamente no sistema imunológico. O eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) e o sistema nervoso autônomo (SNA) são os responsáveis pela resposta ao estímulo estressor e, em desequilíbrio, podem resultar em alterações em diversos processos relacionados ao sistema imunológico (SOUZA EJ, et al., 2020).

Em situações de estresse, as glândulas adrenais aumentam o seu funcionamento, fazendo com que sejam liberados hormônios glicocorticoides, em especial o cortisol, somando-se também a influência da adrenalina e noradrenalina, que são substâncias originadoras de diversas alterações metabólicas que influenciam muito o sistema imunológico, levando ao desequilíbrio do mesmo. Como consequência, há o desenvolvimento de

várias enfermidades, tais como depressão e outras doenças psiquiátricas, câncer e doenças inflamatórias crônicas, além de maior susceptibilidade a infecções oportunistas causadas pelos mais diversos microrganismos. Logo, pode-se estabelecer uma relação próxima entre a imunidade e a saúde física e mental do indivíduo com o estresse e a ansiedade (SOUZA EJ, et al., 2020).

Esta revisão narrativa tem por objetivo fornecer uma ampla abordagem a respeito da influência do estresse e ansiedade sobre a imunidade, incluindo pontos que expliquem o impacto a nível sistêmico-imunológico, atingindo a qualidade de vida pessoal e social dos indivíduos acometidos e gerando implicações sociais e afetivas para tais pessoas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia do Estresse e Ansiedade

O estresse, assim como a ansiedade, é um resultado direto da contínua luta do indivíduo para se ajustar a sua situação existencial ou a alguma experiência que cria uma sensação de tensão, ansiedade, medo ou ameaça, que podem ter origens dos mais diversos estímulos ambientais, gerados na própria psique, ou ambos simultaneamente (FREITAS RF, et al., 2021).

Essas condições estão, em grande parte das vezes, atreladas ao medo, que é um sentimento que, quando é experimentado com força, em períodos curtos ou longos, pode exceder o limiar de possibilidade de adaptação e tolerância física de um sujeito a situações estressantes ou estados de ansiedade mais exacerbados, originando impactos em diferentes sistemas do organismo humano, tais como o imunológico, cardiovascular, endócrino, nervoso, respiratório, dentre outros (HANJIANG H, et al., 2022). Dessa forma, os transtornos de humor (como depressão e transtorno bipolar), que estão atualmente entre as doenças mais comuns em todo o mundo, acabam gerando um fardo psíquico e físico de grande monta para as pessoas acometidas, fato esse corroborado pela alta taxa de suicídios existente em todo o mundo (KENNETH AJ e CHISTIAN T, 2013).

Com base nesses parâmetros, tanto a ansiedade quanto o estresse podem ser positivos quando ocorrem em adaptação do próprio organismo, ou seja, como resposta fisiológica a determinados eventos estressantes do cotidiano, ou podem se configurar como distúrbios psicológicos, quando a duração e a intensidade excedem os níveis adaptativos do corpo, em situações em que as estratégias psíquicas de enfrentamento são ineficazes, trazendo, assim, sofrimento para o indivíduo acometido (MARTINS BG, et al., 2019). Assim sendo, quando a resposta fisiológica é excedida, a depressão, a ansiedade e o estresse estão associados a um declínio na produtividade, desempenho no trabalho, qualidade de vida e saúde do trabalhador, além de limitar a contribuição social e econômica dos indivíduos sintomáticos dessas condições, afetando a vida das pessoas que as desenvolvem e também na naqueles que estão inseridos nos seus respectivos contextos de vida (FREITAS RF et al., 2021).

Sabe-se que, especialmente em países de baixa e média renda, que as prevalências das doenças mentais são bastantes significativas, principalmente envolvendo a depressão e a ansiedade. Estima-se que os transtornos ansiosos afetam em torno de 264 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Os maiores números foram observados em pessoas com idade igual ou superior a 40 anos (FREITAS RF, et al., 2021). No continente americano, os transtornos de ansiedade afetam mais de 57 milhões de pessoas, com o Brasil tendo a maior prevalência de casos de ansiedade em todo o mundo, atingindo cerca de 9,3% da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A literatura destaca um maior predomínio maior existente na população feminina, o que pode ser atribuído a fatores sociais, biológicos ou psicológicos, além do fato de as mulheres exprimirem suas emoções mais facilmente do que comparado aos homens, o que pode vir a subestimar os números referentes aos últimos (MARTINS BG, et al., 2019). Além disso, associam-se também outros fatores de risco à problemática, incluindo baixo nível socioeconômico, fatores de risco ambientais e maus-tratos e outros traumas da infância (ALVES JV, et al., 2021). Ademais, outro fator associado é o estado civil, tendo em vista que uma maior prevalência de sintomas de ansiedade e estresse foi observada em pessoas que relataram não possuir um parceiro fixo,

sendo que possivelmente a desvalorização cultural e a falta de apoio no cotidiano que justifiquem esse achado um tanto quanto importante de ser observado nos pacientes (FREITAS RF, et al., 2021).

As doenças psicológicas agravaram-se significativamente e aumentaram seus números de maneira alarmante devido às consequências da pandemia da COVID-19, tais como a crise econômica, a falta de empregabilidade, alterações nas rotinas de trabalho e problemas de saúde, e, por conseguinte, o que acabou por gerar perturbações relacionadas à intensificação geral do estresse, ansiedade, humor deprimido ou transtornos depreciativos (CRUZ RM, et al., 2021).

Além disso, medidas generalizadas de distanciamento e recomendações de isolamento social em todo o mundo podem ter levado ao aumento do estresse, medo e ansiedade, o que pode ter desencadeado no surgimento de fortes emoções em adultos, crianças e idosos (BARBOSA LN, et al., 2021). Felizmente, a disseminação das vacinas tende a melhorar não só a crise sanitária, mas também os problemas de cunho social e psicológico (CRUZ RM, et al., 2021).

Relação da ansiedade e do estresse com a imunidade

A função do sistema imunológico é reconhecer processos normais e anormais no corpo para garantir que em situações de estresse físico, ou seja, disfuncionalidades orgânicas, os danos sejam solucionados na maior rapidez possível, além de também ser um dos principais responsáveis pela manutenção da homeostase no corpo e em outros componentes dos sistemas fisiológicos que abrangem o aspecto mental das pessoas. Nesse sentido, o estresse existe em processos adaptativos, sejam físicos, químicos ou psicológicos, juntamente com respostas do sistema nervoso central e em respostas de luta ou fuga. Para manter a homeostase em situações estressantes, o corpo secreta muitos mensageiros químicos, como as citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, que afetam não apenas o sistema imunológico, mas também os sistemas neuroendócrino, renal, digestivo e hematopoiético (GUIMARÃES TT, et al., 2020). Nesse sentido, há uma relação estreita entre o estresse e a imunidade, tendo em vista a ocorrência de uma diminuição de resposta a vacinas, da amplificação patogênica de variados vírus e bactérias, da lentificação de cicatrização e da influência na intensificação da agressão de doenças autoimunes (RAY A, et al., 2017).

Em condições de estresse agudo, o corpo inicia alguns processos fisiológicos, como a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com liberação de glicocorticoides, produção de catecolaminas e indução de citocinas e quimiocinas, na tentativa de trazer o organismo para suas atividades basais. Nas condições de estresse crônico, há uma sobrecarga nessa tentativa de homeostase, ocasionando um desgaste inadequado na resposta de adaptação em períodos de ação mais estressora (WESTFALL S, et al., 2021).

Dessa forma, estabelece-se uma relação intrincada entre cérebro e imunidade, havendo uma comunicação mútua que visa manter o equilíbrio do sistema imunológico. Há, nesse sentido, um circuito bidirecional, tendo em vista que respostas imunes, que resultam na elaboração de mediadores inflamatórios, promovem a produção de hormônio liberador de corticotrofina (CRF) no hipotálamo, que acaba influenciando na liberação das mesmas substâncias imunossupressoras envolvidas na resposta relacionada ao estresse (RAY A, et al., 2017). Ademais, a ansiedade e o estresse alteram também a permeabilidade da barreira epidérmica (fator primário de imunoproteção), reduzem a síntese lipídica, aumentam a proliferação de queratinócitos e levam à infiltração de linfócitos e processo inflamatório (RODRIGUES JMC, et al.).

Após o desequilíbrio gerado ou agravado pelo estresse, uma inflamação periférica e central acaba se desenvolvendo, o que faz com que se intensifique a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, o que resulta no aumento de múltiplos radicais livres na circulação, gerando uma danificação dos componentes celulares, o que pode acabar por induzir, inclusive, a respostas autoimunes (ANTUNES J, 2019). Além disso, inflamações na periferia do organismo induzem uma elevação de monócitos e citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β (interleucina 1 beta), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e IL-6 (interleucina 6), favorecendo a atividade dos macrófagos no espaço perivascular e, conseqüentemente, a ativação da micróglia. Essa situação leva a um ciclo de *feedback* positivo com ativação microglial, elevação de citocinas e quimiocinas em regiões corticolímbicas, o que leva a uma infiltração de monócitos nessas regiões, acabando por se somar ainda mais ao quadro neuroinflamatório já instaurado (WESTFALL S, et al., 2021).

O estresse estimula também a produção de muitos hormônios que influenciam vários processos biológicos, como eventos metabólicos, imunológicos e de apoptose celular. O cortisol, principal hormônio envolvido nesse processo, tem impacto na melhora do estado hipoglicêmico, no qual ele promove a gliconeogênese e a síntese endoplasmática de glicose, aumentando o aporte nutricional para os diversos tecidos orgânicos envolvidos no processo. Além disso, outro hormônio implicado no estresse é a epinefrina, que, além de estimular a glicogenólise e aumentar a recaptção de glicose pela insulina, também promove condições imunossupressoras em sua exposição crônica, por induzir uma via COX2-dependente (CUI B, et al., 2019).

Sabe-se também que existe uma diferença notável nas respostas aos estressores agudos e crônicos. O estresse, quando agudo, induz um recrutamento imediato das células de defesa presentes na periferia sanguínea, efeito esse mediado pela epinefrina e pelos hormônios adrenais (corticosteroides). Além disso, a mudança significativa nos níveis de beta-endorfina é capaz de suprimir respostas mitogênicas de linfócitos. Outra alteração notável pode ser reconhecida na função aumentada das células *natural killer* (NK), através do IFN- γ (interferon-gama), que são células da imunidade inata responsáveis pela resposta de lise espontânea de células infectadas e células com alterações tumorais. O estresse crônico, por sua vez, suprime a resposta das células NK, aumentando as taxas e a gravidade das infecções respiratórias, por exemplo, nos indivíduos acometidos (RAY A, et al., 2017).

O mecanismo inflamatório do estresse também tem impacto no desenvolvimento de distúrbios de âmbito psiquiátrico, tais como ansiedade e até transtorno depressivo grave. No entanto, esses mecanismos seguem obscurecidos. Sabe-se, por exemplo, que há um processo agudo de contenção do ATP extracelular, IL-1, glutamato e TNF- α no hipocampo, além de uma contenção de alguns corpos inflamatórios de NLRP3 (nucleotídeos ligados com repetições repletas de leucina, abrangendo três domínios de pirimidina). Há também um aumento significativo na proporção de linfócitos T CD4+, ao passo que os T CD8+ não mudam tanto a sua quantidade. Dessa forma, a razão de células T auxiliares/ T citolíticas tende a aumentar (HANJIANG H, et al., 2022).

Manifestações Associadas

Na forma aguda do estresse, o Sistema Nervoso Central (SNC), rapidamente, após a exposição, secreta catecolaminas, como a epinefrina, que na circulação sanguínea agem aumentando a frequência cardíaca, a pressão arterial e a frequência respiratória, preparando o organismo para o combate ou a fuga, instintos naturais inerentes à resposta humana a eventos estressantes. Além disso, o hipotálamo libera o CRH, que age sobre a hipófise anterior estimulando a síntese de hormônio adrenocorticotrófico, que vai induzir a suprarrenal a secretar glicocorticoides (ANTUNES J, 2019).

Dessa forma, diante de condições hostis, essas respostas coordenadas relacionadas ao estresse tendem a mobilizar energia para tecidos importantes para a resposta fisiológica em questão (cérebro e músculo), aguçando a atenção através da maior perfusão cerebral e mobilização de glicose, aumentando o nível de função cardiovascular, inibindo a fisiologia reprodutiva e sexual e o apetite e, também como parte inerente ao processo, modulando a função imunológica no organismo. Esses estressores podem possuir estímulos de caráter psicológico, físico, que desaviam a homeostase cardiovascular e sociais (RAY A, et al., 2017).

Assim sendo, o estresse pode promover ainda a reativação de vírus como o herpes simples, por exemplo, devido a alterações no sistema imunológico, sistema nervoso central e sistema endócrino. Em um estado de exaustão tanto emocional quanto física, o vírus pode se reativar a partir de seu período de incubação e levar a infecções repetidas. Isso acontece pelo fato de o vírus permanecer latente nos neurônios periféricos, que possuem os principais receptores hormonais associados ao estresse, o cortisol e a adrenalina, que, ao serem liberados, proporcionam a replicação do agente, fazendo com que ele se reative e conseqüentemente se manifeste (FERREIRA LV, et al., 2022).

As doenças psicossomáticas também podem ser desencadeadas pelo estresse, como a psoríase (SILVA JO, et al., 2017). Quando os hormônios são desregulados, há efeitos no sistema imunológico e nas vias de sinalização inflamatória. Devido às alterações na homeostase, a pele é um dos órgãos mais sensíveis, e os níveis cutâneos podem se alterar para estabelecer e manter doenças de pele como a psoríase. Comparada

com outras dermatoses, a psoríase apresentou fator precipitante em 44% dos pacientes e agravante em 88% dos casos confirmados. Os mecanismos que explicam essa associação não são totalmente compreendidos e, portanto, exacerbam as respostas hormonais (RODRIGUES JM, et al., 2020).

Em um estudo com 90 pacientes diagnosticados com psoríase, 52,23% apresentavam algum grau de depressão e 58,89% algum grau de ansiedade (MACHADO AK, et al., 2020). Além da psoríase, a alopecia areata também cursa com problemas psicológicos e psicossomáticos como precursores. É uma doença que apresenta a quebra de cabelo e pelos corporais como os sinais clínicos. A ansiedade e a depressão são consideradas um dos gatilhos da queda de cabelo e também estão associadas a mecanismos imunológicos (CAMALIONTE LG, et al., 2021)

Um estudo em camundongos submetidos ao estresse pôde observar que esse estado, quando crônico, promove a angiogênese tumoral e, portanto, o crescimento do tumor através da ativação beta-adrenérgica da via de sinalização cAMP/PKA *in vivo*. Os hormônios como a epinefrina e a norepinefrina, induzidas pelo estresse, protegem as células tumorais ovarianas da apoptose, promovendo, dessa forma, sua proliferação. Por outro lado, o mesmo estudo mostrou que a epinefrina também é afetada pelo exercício de alta intensidade, sendo que os camundongos portadores de tumor e usando esteiras de corrida tiveram redução do crescimento do tumor de mama, devido a adrenalina que foi induzida pelo exercício e a IL-6 suprimir o crescimento por mobilização das células NK. Contudo, o efeito da epinefrina a este respeito ainda deve ser cuidadosamente avaliado (CUI B, et al., 2019).

A síndrome do intestino irritável (SII) é um dos fatores associados a transtornos de ansiedade, depressão ou estresse e está presente em cerca de 50% das pessoas com esses transtornos mentais. Essa relação sugere que o sistema imunológico e a resposta inflamatória têm impacto no eixo intestino-cérebro. A causa provável disso é devido a alterações na microbiota intestinal, associadas ao desenvolvimento e plasticidade do cérebro, que podem levar a alterações motoras e na ansiedade. Nesse sentido, quando o cérebro de uma criança está instável, por exemplo, as respostas imunes inatas são ativadas, incluindo receptores Toll-like 4 (TLR4), que reconhecem substâncias inflamatórias como lipopolissacarídeo e peptídeo glicano, e logo levam a alterações na colonização intestinal, levando ao aumento na permeabilidade (LEE Y e KIM Y, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se considerar que o estresse e a ansiedade são transtornos muito comuns e geram um grande impacto na sociedade. Logo, o sistema imunológico, que é severamente afetado por essas patologias, acaba por influenciar e exacerbar inúmeros efeitos como neuroinflamação e elevações hormonais crônicas, que acabam por intensificar certas doenças, como a síndrome do intestino irritável, ativação viral da herpes simples, além de alterações cardíacas e até dermatológicas, tais como a psoríase e a alopecia areata, corroborando, assim, para o conhecimento consistente de que existe uma imunossupressão sistêmica implicada no processo. Dessa forma, destaca-se a importância de correlacionar sinais e sintomas clínicos com o impacto imunológico no organismo humano, tendo em vista a imensa prevalência dos transtornos de ansiedade e do estresse crônico na sociedade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Faculdade de Saúde Santo Agostinho (FASA) de Vitória da Conquista – BA pelo encorajamento a publicações de artigos científicos, além da rede de ensino AFYA que tem por um dos objetivos principais de ensino, incentivar os acadêmicos durante a graduação na confecção desses artigos.

REFERÊNCIAS

1. ALVES JV, et al. Prevalence and factors associated with anxiety among university students of health sciences in Brazil: findings and implications, *J Bras Psiquiatr.* 2021; 70(2): 99-107
2. ANTUNES J. Estresse e doença: o que diz a evidência? *Psicologia, saúde e doenças*, 2019; 20(3): 590-603.

3. BARBOSA LN, et al. Brazilian's frequency of anxiety, depression and stress symptoms in the COVID-19 pandemic. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2021; 21: 413-419.
4. BENETON E, et al. Sintomas de depressão, ansiedade e estresse e uso de drogas em universitários da área da saúde, *Revista da SPAGESP*, 2021; 22: 145 – 159.
5. CAMALIONTE LG, et al. Frequência de sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida e percepção da doença em portadores de alopecia areata, *Rev. SBPH*, 2021; 24(2): 48-61.
6. COSTA CO, et al. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos, *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2019; 68(2): 92-100.
7. CRUZ RM, et al. Ciência e conflitos éticos na gestão da pandemia da COVID-19, *Revista Psicologia Organizações e Trabalho*, 2021; 21(3): I-III.
8. CUI B, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *The Journal of clinical investigation*, 2019; 129(3): 1030-1046.
9. FERREIRA LV, et al. Relação entre a recorrência do herpes simples e o estresse durante a pandemia de covid-19 em estudantes de odontologia. *HU ver*, 2022; 48: 1-7.
10. FREITAS AM e BESOUCHET MDA. Sistema imunológico, vulnerabilidade ao estresse e suas manifestações: revisão de literatura. *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*, 2022; 7(1): 227 – 235.
11. FREITAS RF, et al. Prevalência e fatores associados aos sintomas de depressão, ansiedade e estresse em professores universitários durante a pandemia da COVID-1, *J Bras Psiquiatr*, 2021;70(4): 283-92.
12. GUIMARÃES TT, et al. Physical inactivity, chronic diseases, immunity and covid-19, *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 2020; 26: 378-381.
13. HANJIANG H, et al. Meta-Analysis of Children's Acute Psychological Stress and Action Stress on Immune Function under Microscope Images, *Journal of healthcare engineering*, 2022. 2022: e6549805
14. KENNETH AJ e CHRISTIAN T. O papel do sistema imunológico inato em transtornos psiquiátricos, *Neurociência Molecular e Celular*, 2013; 53: 52-62.
15. LEE Y e KIM Y. Understanding the connection between the gut–brain axis and stress/anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2021; 23(5): 1-7
16. LOPES AB, et al. Vista do Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa, *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 35: e8773
17. MACHADO AK, et al. Avaliação de Transtornos de Depressão e Ansiedade e Correlação com o Tratamento de Pacientes com Psoríase Vulgar, *Revista SPDV*, 2020; 78(4):
18. MARTINS BG, et al. Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse: propriedades psicométricas e prevalência das afetividades, *J Bras Psiquiatr*, 2019; 68(1): 32-41.
19. PRETO VA, et al. Percepção de estresse nos acadêmicos de enfermagem, *Rev enferm UFPE online*, 2018; 12(3): 708-715.
20. RAY A, et al. Stress, Anxiety, and Immunomodulation: A Pharmacological Analysis, *Vitam Horm.* 2017; 103: 1-25.
21. RODRIGUES JM, et al. Estresse e psoríase: novas abordagens no tratamento, *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2020; 12: e4638.
22. SILVA JO, et al. A correlação existente entre o estresse no ambiente de trabalho e doenças psicossomáticas, *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 2017; 8(2): 177-191.
23. SOUZA EJ, et al. Níveis de Cortisol: Impactos sobre a Saúde Mental e a Imunidade / Cortisol Levels: Impacts on Mental Health and Immunity. *Revista de psicologia*, 2020; 14(53): 935-949.
24. WESTFALL S, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety-and depressive-like behaviors. *Brain, behavior, and immunity*, 2021; 91: 350-368.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.