

RELAÇÃO ESTRESSE X INFLAMAÇÃO: O ESTRESSE COMO PREDISPOSIÇÃO A INFLAMAÇÕES EM NOSSO ORGANISMO

Data de aceite: 03/06/2024

Valéria M T Caruso

Graduanda em Biomedicina, Acupunturista
na Unimetrocamp Wyden, Campinas, SP

Bruno Damião

Professor na Unimetrocamp Wyden e
orientador da Iniciação Científica

Ana Beatriz Chaddad Polydoro

Graduanda em Biomedicina
Unimetrocamp Wyden, Campinas, SP

Artigo relacionado a Iniciação Científica sobre Modulação de estresse realizado na Unimetrocamp Wyden

Antes de explorarmos a integrante relação entre estresse versus inflamação, é crucial compreender o que representa a inflamação no contexto fisiopatológico. Segundo a fisiopatologia, a inflamação é uma resposta complexa do organismo a ameaças, como lesões, infecções ou irritações desencadeando uma série de eventos sequenciais que visam limitar e controlar os danos teciduais.

O fenômeno da inflamação nada mais é que um processo irritativo que é desencadeado no organismo pelo agente inflamatório com a participação de diversas moléculas sinalizadoras de agressão – as alarminas, além da ativação do sistema proteolítico de contato, que acabam liberando mediadores químicos responsáveis pelo processo da inflamação.

Nosso organismo reage a liberação de mediadores químicos imediatamente surgindo assim respostas adaptativas, que causam fenômenos vasculares e exsudativos. Já, os mediadores químicos tardios atuam mantendo os fenômenos vasculares e exsudativos contribuindo para o processo de reparo.

MOLÉCULAS SINALIZADORAS DA AGRESSÃO

Alarminas derivadas de patógenos:

1. Vírus (RNA, DNA);
2. Bactérias (lipopeptídeos, porinas, peptidoglicanas, glicolipídeos, lipopolissacarídeos, flagelina);
3. Fungos (poliglicanas; beta-glicana, polissacarídeo de monômeros de D-glicose unidos por ligações β glicosídicas);
4. Protozoários (glicoproteínas de membrana);
5. Larvas de helmintos (proteases);
6. Ácaros (alergenos);

Tabela 1 Alarminas derivadas de patógenos, segundo Brasileiro, G (2018)

Alarminas derivadas de dano tecidual:

1. Adenosina Trifosfato, ATP, (ativa genes pró-inflamatórios);
2. ADP e Adenosina (ativam genes anti-inflamatórios);
3. Uratos e fosfatos (ativação da caspase 1; síntese de IL-1, IL-18);
4. HMGB1; Anfoterina [proteína nuclear não-histona liberada por necrose ou excreção: ativação de genes pró-inflamatórios (TNF α , IL-1, IL-6, IL-18) e ação de quimiotaxia];¹
5. Defensinas e catelicidinas (neutrófilos, células de Paneth, epitélios em geral: ação microbicida / quimiotática)
6. Proteases (trombina, plasmina, triptase: mediadores pró-inflamatórios; dor);
7. Calgranulinas (proteína S100) (macrófagos, endotélio = aumento permeabilidade / coagulação);
8. Proteínas de choque térmico (proteínas de estresse: pró-inflamatórias, antiapoptose);
9. Lipocortina A1 (anexina A1) (inibe a fosfolipase A2, não sendo liberado o ácido araquidônico do fosfolípídeo de membrana; ação anti-inflamatória);
10. Produtos de quebra de componentes da Matriz Extracelular (MEC) (ação pró-inflamatória)

Tabela 2- Alarminas derivadas de dano tecidual, segundo Brasileiro, G (2018)

No processo inflamatório inicia-se a vasodilatação para aumentar o fluxo sanguíneo na área afetada, permitindo a migração de células de defesa como neutrófilos e macrófagos, além de mediadores como citocinas, quimiocinas e prostaglandinas que desempenham papéis cruciais na ativação desse processo, além dos leucócitos que realizam a fagocitose para eliminar patógenos. Contudo, se a inflamação não é controlada essa resposta inflamatória pode causar dano tecidual.

As principais características da inflamação agudam são:

- Curta duração (minutos, horas, poucos dias).
- Exsudação de fluido e proteínas do plasma (>3g%) para o interstício tissular
- Emigração leucocitária dos vasos para o interstício.
- Predomínio de neutrófilos na fase inicial, nas primeiras 24 horas, *nas inflamações desencadeadas pela maioria dos agentes flogógenos*, pela ação de citocinas e quimiocinas liberadas por macrófagos e células dendríticas residentes, ativadas, nos tecidos com lesão. Depois das 48 horas, os monócitos, ativados como macrófagos M1 (pró-inflamatórios), passam a ser os dominantes no sítio inflamatório. Já, nas

¹ HMGB1 = High mobility group box 1. Proteína nuclear que interage com os nucleossomos e o DNA, regulando a transcrição. É secretada por monócitos, macrófagos e células dendríticas, atuando como citocina mediadora da inflamação. Está também presente na membrana citoplasmática de fibras musculares lisas e neurônios. É também chamada anfoterina.

inflamações decorrentes de infecções virais ou por micobactérias, por exemplo, predominam os linfócitos, plasmócitos, monócitos e macrófagos. *Nas inflamações relacionadas com reações de hipersensibilidade* predominam os eosinófilos, mastócitos e basófilos, como, por exemplo, na asma brônquica, dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, reações de anafilaxia etc. Os eosinófilos estão também presentes em parasitoses (helmintíases) e os basófilos nos sítios de picada na pele por ácaros. Nos tecidos com necrose, após cerca de 48 horas, o infiltrado infamatório com neutrófilos é substituído por monócitos e macrófagos.

Os eventos da inflamação aguda são a vasoconstricção arteriolar passageira, vasodilatação arteriolar e capilar, associadas com o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo regional, aumento da permeabilidade vascular (reduz o fluxo sanguíneo), e favorece a exsudação e a estase promovendo um edema intersticial e redução acentuada ou parada do fluxo sanguíneo, além da marginação leucocitária

Em condições normais, a inflamação é autolimitada e seguida por processos de reparo tecidual. No entanto, quando a inflamação se torna crônica ou desregulada – ela pode contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças – como doenças autoimunes, aterosclerose, doença inflamatória intestinal – todas essas com uma base inflamatória significativa. E, por isso é fundamental compreender esses processos para o diagnóstico e tratamentos adequados de diversas condições médicas

A reação inflamatória crônica é uma reação tecidual complexa com duração prolongada, onde a inflamação ativa, processo de reparo e destruição tissulares estão presentes. Pode ser desencadeada por:

- Infecções e parasitoses persistentes
- Exposição prolongada a agentes tóxicos exógenos e endógenos (estresse metabólico)
- Autoimunidade
- Corpsos estranho etc.

Suas características são: macrófagos M1 (pró inflamatório) e M2 (anti-inflamatório), células dendríticas, linfócitos T, B, NK, plasmócitos, mastócitos, eosinófilos, destruição tissular etc. E, elas podem ser: granulomatosa e não granulomatosa

O nosso organismo abriga um sistema de defesa – o sistema imunológico, que podemos descrever como uma tropa de soldados que detecta e combate ameaças. Quando uma ameaça é identificada inicia-se uma batalha, resultando em calor, dor, inchaço e rubor – a manifestação clássica da inflamação

Os Cinco Sinais Clássicos Cardinais, da Inflamação Aguda

Tumor = Edema e Infiltração leucocitária

Rubor = Vasodilatação

Calor = Aumento da velocidade do fluxo sanguíneo

Dor = Mediadores químicos

= **Comprometimento da função** =

Fenômenos alterativos + Repercussões fisiopatológicas, teciduais, locais

Tabela 3- os sinais da inflamação

Estresse versus inflamação: uma conexão profunda

A relação entre estresse e inflamação é complexa e multifacetada refletindo a interconexão entre aspectos psicológicos e fisiopatológicos do organismo humano. Eles estão intimamente ligados – a relação à resposta ao estresse entre a resposta autônoma e eixo HPA vemos uma curiosa interação – as atividades simpáticas parecem estimular a inflamação enquanto as parassimpáticas parecem acalmar – e outra curiosidade é que ao mesmo tempo que a atividade simpática pode ser inflamatória, o cortisol (hormônio do estresse) pode reduzir as inflamações.

Essas interações convergem numa tendência de aumento das inflamações em contextos de estresse crônico e de redução das inflamações após o alívio do estresse. É uma relação complexa, e por isso é fundamental termos uma perspectiva abrangente considerando os impactos nos sistemas imunológico, fisiológico e as consequências patológicas

Do ponto de vista imunológico, o estresse crônico demonstrou ter efeitos significativos. Estudos como os conduzidos Irwin et al (2015) e Black et al (2006) destacam a associação entre estresse prolongado e inflamação sistêmica, e enfatizam a supressão das respostas imunes, juntamente com um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. Essa interação da inflamação sistêmica associando-se a condições crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes e distúrbios autoimunes.

O cortisol, conhecido como o hormônio do estresse, desempenha papel crucial na resposta fisiológica ao estresse. Níveis constantemente elevados podem contribuir para desequilíbrios metabólicos criando ambiente propício para processos inflamatórios.

As pesquisas Miller et al. (2002) e Cohen et al (2012) detalham como essa resposta hormonal pode contribuir para a complexidade da inflamação em um contexto crônico.

A análise patológica da interação entre estresse e inflamação revela associações com uma variedade de condições de saúde. Trabalhos como os de Dantzer et al (2008) e Maes et al (2009) associam a interação entre estresse e inflamação a condições patológicas como doenças cardiovasculares, diabetes e distúrbios neuropsiquiátricos. Além desencadear respostas inflamatórias persistentes, o estresse crônico acentua a gravidade dessas condições já existentes, complicando o quadro clínico e exigindo uma abordagem integrada no manejo clínico.

Compreender esses mecanismos entre estresse e inflamação é essencial para desenvolver estratégias terapêuticas e preventivas. Estratégias de gerenciamento de estresse, como meditação e atividade física são cruciais para prevenir doenças associadas à inflamação crônica. Além disso, o estresse pode influenciar diretamente hábitos de vida, como dieta e sono, por isso podemos destacar a importância de abordagens integrativas na promoção da saúde. Essa compreensão mais profunda da interação entre estresse e inflamação é fundamental para o avanço na prevenção e tratamento de condições médicas complexas.

Inflamações, estresse e depressão acabam entrando em ciclo vicioso. A inflamação por exemplo pode desencadear num efeito cascata – assim o estresse também aumenta as inflamações – podendo causar as depressões. Agentes inflamatórios IL-1 β e IL-6 são produzidos quando se tem a depressão, geralmente são causados pelo estresse interpessoal – além de que pode provocar inflamação em pessoas saudáveis deixa-as deprimida – nestes casos o uso de anti-inflamatório é melhor que um antidepressivo.

Não podemos controlar o estresse, mas se pudermos acalmar a inflamação podemos sair desse ciclo vicioso de estresse e inflamação. Como por exemplo podemos melhorar os efeitos do estresse crônico mudando e adaptando as estratégias de algumas vias:

- A microbiota intestinal
- A integridade da parede intestinal
- Nutrição em geral
- Estilo de vida

REFERÊNCIAS

1. Irwin, M. R., Cole, S. W., & Nicassio, P. M. (2007). Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology, 26*(3), 301-312.
2. Black, P. H., & Garbutt, L. D. (2002). Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research, 52*(1), 1-23.
3. Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychological Bulletin, 137*(6), 959–997.
4. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *JAMA, 298*(14), 1685-1687.
5. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience, 9*(1), 46-56.

6. Maes, M., Kubera, M., & Leunis, J. C. (2009). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram-negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinology Letters*, 30(3), 387-395.
7. Brasileiro Filho, G. – Bogliolo Patologia Geral, 6ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
8. Brasileiro Filho, G. - Bogliolo Patologia, 10ª ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.
9. Kumar, V.; Abbas, A.K. & Aster, J.C. - Robbins - Basic Pathology, 10th ed., Philadelphia: Elsevier; 2017.
10. Kumar, V.; Abbas, A.K. & Aster, J.C. - Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease; 10th ed.; Philadelphia: Elsevier; 2020.
11. Kumar, V.; Abbas, A.K. & Aster, J.C. – Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças, 9ª ed., São Paulo: Elsevier, 2016.