

FISIOLOGIA DO ESTRESSE E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE

Antonio Waldo Zuardi

Introdução

A primeira evidência experimental do estresse foi conduzida na Universidade McGill, no Canadá, por Hans Selye, um endocrinologista, nascido na antiga Áustria-Hungria. Procurando novos hormônios na placenta, injetou um extrato da mesma, por via intraperitoneal em ratos, verificando uma série de alterações. Estas, no entanto, não puderam ser atribuídas aos efeitos desse extrato, uma vez que os animais controles, injetados com placebo, tiveram as mesmas alterações. Selye sugeriu a hipótese de que a manipulação e/ou a injeção pudesse ser responsável pelas alterações encontradas. Para testar essa hipótese expôs os animais a uma série de estímulos diversos, que incluíam: frio, injúria tecidual, excesso de exercícios e intoxicações, observando os mesmos achados, independente do estímulo utilizado. Concluiu que se tratava de uma “reação geral de alarme” a situações críticas e que representava um esforço do organismo para adaptar-se à nova condição passando a chamá-la então de “síndrome de adaptação geral”. Esta síndrome caracterizava-se por: hipertrofia das glândulas adrenais, úlceras gástricas e uma diminuição no tamanho do timo, baço e gânglios linfáticos.

Esses resultados foram publicados em 1936 na revista *Nature*¹. Na carta inicial ao editor da revista, Selye usou o termo “stress”, mas foi solicitado a substituir, na publicação, esse termo por “reação de alarme”. O termo “stress” já era usado pela física desde 1658, referindo-se à força que produz uma deformação num material. Este termo acabou sendo consagrado e se manteve, basicamente, o mesmo nas mais diversas línguas, pela ausência de uma tradução adequada².

O estresse pode ser definido como um estado antecipado ou real de ameaça ao equilíbrio do organismo e a reação do mesmo, que visa restabelecer o equilíbrio através de um complexo conjunto de respostas fisiológicas e comportamentais. A manutenção deste estado de equilíbrio, homeostase, é essencial para a vida e é constantemente desafiado por forças internas ou externas. Esses desafios ativam os

sistemas sensoriais, através de estímulos interoceptivos, como os produzidos, por exemplo, por mudanças no volume ou osmolaridade do sangue, ou por estímulos exteroceptivos, tais como o cheiro de um predador, desencadeando uma cadeia de respostas que objetivam minimizar os danos para o organismo³.

Agudamente a resposta ao estresse é adaptativa e prepara o organismo para enfrentar o desafio. O objetivo da resposta aguda ao estresse é essencialmente o de induzir uma rápida mobilização de energia nos locais apropriados. Nesse sentido, o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da frequência respiratória e a mobilização de glicose dos depósitos, contribuem para a disponibilização de energia. Por outro lado, a inibição da digestão, do crescimento e da reprodução, leva a uma economia de energia. Outras respostas, como analgesia e melhora na memória e percepções, facilitam as respostas de luta e fuga⁴.

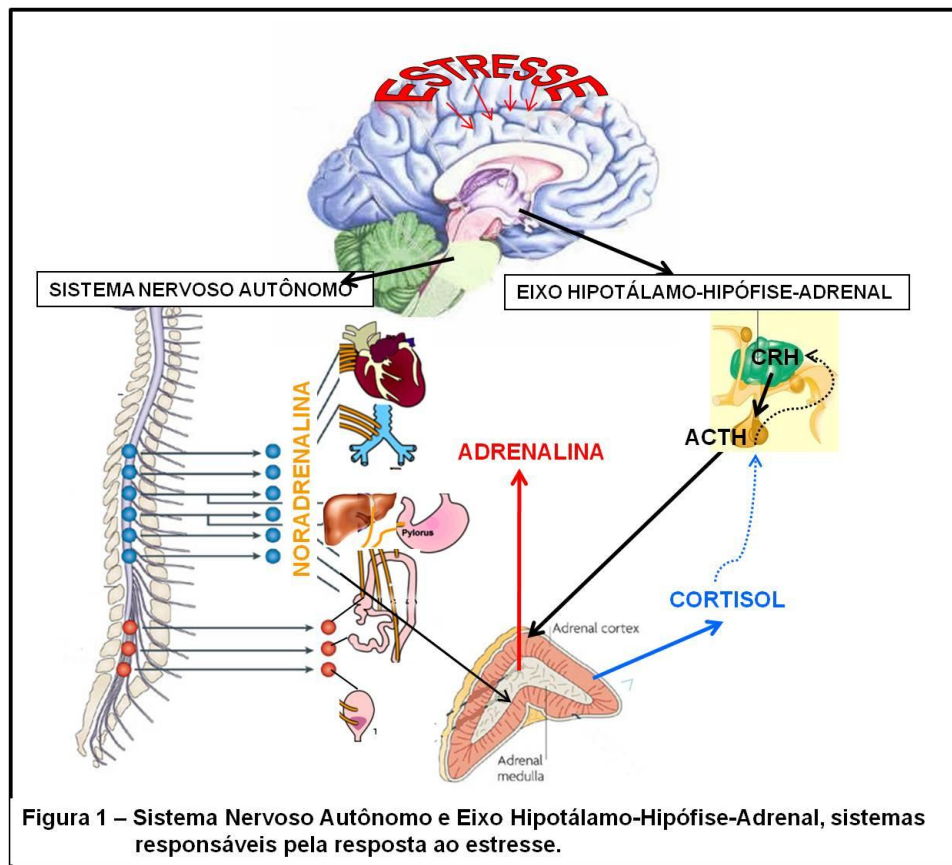
Fisiologia do estresse

As respostas ao estresse são mediadas pelo sistema nervoso autônomo (SNA) e pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), com ações complementares através de todo o organismo.

O SNA é o responsável pela resposta mais imediata à exposição ao estressor. Suas duas partes, simpático e parassimpático, provocam alterações rápidas nos estados fisiológicos através da inervação dos órgãos alvos. Por exemplo, a inervação simpática pode rapidamente (em segundos) aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial através da liberação de noradrenalina, primariamente nas terminações dos nervos simpáticos e adrenalina pela estimulação simpática das células da medula da glândula adrenal (Figura 1). Essa excitação do SNA diminui rapidamente em razão do reflexo parassimpático, resultando em respostas de curta duração³.

Por outro lado, o estresse ativa, também, o eixo HHA, que resulta na elevação dos níveis de glicocorticóides circulantes. A exposição ao estressor ativa os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo que secretam hormônios liberadores, como o hormônio liberador de corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone* – CRH), secretado nos terminais de neurônios hipotalâmicos próximos da circulação porta da

eminência média da hipófise, mas podendo, também, exercer seus efeitos em várias áreas cerebrais, como amígdala, hipocampo e *locus ceruleous*. Esse hormônio vai agir na hipófise anterior promovendo a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotropic hormone* - ACTH), que por sua vez vai atuar no córtex da glândula adrenal iniciando a síntese e liberação de glicocorticóides, como, por exemplo, do cortisol em humanos (Figura 1). O pico dos níveis plasmáticos de glicocorticóides ocorre dezenas de minutos após o início do stress. O mecanismo, com vários níveis de secreção hormonal do eixo HHA, é lento em relação à latência dos mecanismos de transmissão sináptica que ocorrem no SNA³. Os glicocorticóides são secretados de uma forma pulsátil, seguindo um ritmo circadiano, sobre o qual se sobrepõe uma explosão secretória por ocasião do estresse. Esses hormônios atuam primariamente em dois tipos de receptores: mineralocorticóides (ReMC) e glicocorticóides (ReGC). Os primeiros têm grande afinidade pelos corticosteróides, sendo ocupados mesmo quando os níveis são baixos e os segundos, com uma afinidade dez vezes menor, que são ocupados em situações de grande aumento, por exemplo, durante o estresse. A ligação dos corticosteróides com seu receptor promove seu transporte para o núcleo das células, onde atuam na transcrição gênica. Assim, influenciam a taxa de secreção de proteínas específicas, que diferem dependendo do tipo de célula^{5, 6}. Os glicocorticóides circulantes promovem a mobilização da energia armazenada e potencializam numerosos efeitos mediados pelo simpático. Desempenham, também, um papel chave no controle da atividade do eixo HHA e na finalização da resposta ao estresse, através de uma realimentação inibitória em áreas cerebrais extra-hipotalâmicas, hipotálamo e hipófise⁶.



A resposta ao estresse desenvolve-se numa escala temporal que vai de milissegundos a dias. Como visto anteriormente, os diferentes moduladores agem com perfis temporais diversos. A primeira onda de efeitos deve-se à liberação de monoaminas, pelo SNA e pelos peptídeos (CRH), começando alguns segundos após o estressor. A segunda onda compreende efeitos moleculares, principalmente pela secreção de glicocorticóides, que ativam os fatores de transcrição, produzindo efeitos genômicos e estruturais. Essa onda começa entre uma e duas horas após o início do estresse. Sabe-se hoje que essa é uma representação esquemática que está relacionada com os efeitos principais dos mediadores, porém eles podem, simultaneamente, produzir outros efeitos com perfis temporais diversos. Por exemplo, os corticosteróides (classicamente considerados de ação lenta) também podem mudar rapidamente o funcionamento cerebral, através de vias não genômicas, como a ativação de receptores ReMR no hipotálamo e hipocampo, aumentando a excitabilidade neuronal, pelo aumento da liberação de glutamato⁵. A sinalização não genômica dos glicocorticóides é responsável, também, pela rápida retroalimentação inibitória do eixo HHA, que ocorre em minutos após seu aumento na circulação³.

Influência do estresse na saúde

A intensidade da resposta aguda ao estresse deve ser proporcional à ameaça do estressor, tanto em intensidade como em duração. Assim a mobilização de energia induzida pelo estresse deve se adequar às necessidades para a restauração do equilíbrio orgânico e deve persistir por um tempo limitado, que não comprometa o organismo, em razão, por exemplo, de seus efeitos inibitórios sobre a digestão, crescimento, reprodução e resposta imune.

Dessa forma, o estresse freqüente ou mantido por longo tempo pode comprometer o organismo gerando doenças. Vários estudos neuroquímicos sugerem que o estresse crônico aumenta a excitabilidade do eixo HHA e do sistema simpático-adrenomedular. Com o estresse crônico, novos estressores passam a ter as respostas de ACTH e cortisol facilitadas, além de induzirem sensibilização na freqüência de descargas do *lôcus cerúleo* e maior liberação de noradrenalina³.

A relação entre estresse e problemas de saúde tem sido comprovada por inúmeros estudos. Num desses estudos 75 casais foram acompanhados por seis meses, com registros diários de aborrecimentos, humor e condições de saúde, encontrando uma relação significativa entre a ocorrência de estresse e dificuldades com a saúde⁷.

O estresse mantido é relativamente recente na escala evolutiva, sendo observado apenas nos primatas sociais e no homem⁴. Isso se deve provavelmente ao fato do homem pensar e, dessa forma, poder antecipar situações de estresse ou manter suas preocupações por longo tempo.

Efeitos do estresse em sistemas específicos

Sistema Cardiovascular

Uma das respostas mais rápidas do estresse é a do SNA, que pela inervação simpática vai liberar noradrenalina em seus terminais e ativar a medula da glândula supra-renal, liberando adrenalina na circulação. Essas ações sobre o coração vão produzir um aumento na freqüência, contratilidade e velocidade de condução. Sobre os vasos, essas ações vão produzir uma redistribuição no fluxo sanguíneo. A estimulação α adrenérgica pelas fibras simpáticas, predominante no sistema digestivo e pele, vai produzir uma vasoconstrição nesse território. Por outro lado, a estimulação β adrenérgica, predominante nos músculos, vai produzir uma vasodilatação. Dessa forma o fluxo vai ser direcionado para os músculos.

Essas respostas são adaptativas numa situação de estresse agudo, uma vez que aumenta a disponibilidade de energia nos territórios necessários para a luta ou fuga. A persistência do estresse, no entanto, propicia alterações no funcionamento do sistema cardiovascular, gerando doenças.

A hipertensão arterial, ainda que não tenha causa única, resultando da interação de inúmeros fatores, tem entre eles o estresse crônico. Num estudo longitudinal pessoas com níveis normais de pressão arterial foram avaliadas quanto a sua propensão à ansiedade e seguidas por 18 a 20 anos, observando-se que aquelas com alto nível de ansiedade tiveram um risco duas vezes maior de desenvolverem hipertensão arterial⁸. A hipertensão arterial pode favorecer a hipertrofia do ventrículo esquerdo, além de facilitar a ocorrência de fissuras nas paredes internas das artérias, especialmente em suas bifurcações, contribuindo para a ocorrência de outros processos patológicos.

Durante o estresse a ativação do sistema nervoso simpático desencadeia uma cascata de citocinas pró-inflamatórias, que durante o estresse crônico pode sobrepujar os efeitos imunossupressores da ativação do eixo HHA favorecendo os processos inflamatórios, entre eles os que ocorrem no interior das artérias⁹. As fissuras nas artérias geralmente cicatrizam sem complicações, porém o reparo contínuo, com a penetração de lipoproteínas, especialmente do LDL colesterol, e acúmulo de macrófagos, que já não consegue digerir-las adequadamente, resulta em placas ateroscleróticas. Essas placas restringem o fluxo de sangue, com conseqüências perigosas quando ocorrem em territórios críticos como o coração e o sistema nervoso. Intimamente relacionada com a aterosclerose, ocorre uma perda da elasticidade das artérias, chamada de arteriosclerose, que complica ainda mais o transporte de grandes quantidades de sangue exigidas pelo aumento do esforço físico ou do estresse.

A resposta aguda ao estresse pode ter conseqüências diversas dependendo se ocorre em indivíduos expostos ou não ao estresse crônico. A liberação aguda de adrenalina e noradrenalina no tecido cardíaco, durante o estresse, estimula os receptores β - adrenérgicos aumentando o influxo de cálcio nas células do miocárdio, resultando num aumento da força de contração e da frequência cardíaca, com o aumento da contratilidade, da condutividade e da excitação¹⁰. Simultaneamente, ocorre uma liberação de óxido nítrico pelo endotélio das coronárias, produzindo uma vasodilatação nas artérias coronárias, suprimindo a necessidade aumentada de oxigenação¹⁰. A disfunção do endotélio aterosclerótico reduz a liberação de óxido nítrico predispondo a um espasmo coronário e juntamente com a estimulação β - adrenérgica media a formação de fatores pró-coagulantes, aumentando o risco de formação de trombos⁹. A liberação de glicocorticóides pela estimulação do eixo HHA, pelo estresse potencia a resposta simpática, inibindo a captação extra-neuronal de

catecolaminas, influenciando em sua síntese e degradação, bem como facilitando o dano do miocárdio favorecendo a contratilidade e a apoptose (morte) celular¹⁰.

Este conjunto de mecanismos fisiopatológicos justificam a associação do estresse com o aumento no risco de infarto do miocárdio e morte súbita por arritmia ventricular. Inúmeros estudos epidemiológicos encontram maior risco de doença coronariana com alto estresse profissional (trabalhos com alta demanda e baixo controle ou com desproporção entre a intensidade do trabalho e o reforço) e/ou conjugal¹¹.

Metabolismo

A liberação de glicocorticóides, pelo estresse, tem ações bem conhecidas sobre o metabolismo de carboidratos. Os efeitos dos glicocorticóides são opostos aos da insulina, produzindo o que é conhecido como resistência à insulina, através de dois mecanismos: a) diminuindo a supressão que a insulina provoca na produção hepática de glicose (favorecendo a gliconeogênese); b) prejudicando a entrada de glicose para o interior das células, que é mediada pela insulina. Além disso, os glicocorticóides atuam diretamente nas células β do pâncreas inibindo a secreção de insulina¹². A ativação do SNA atua no mesmo sentido através da inibição parassimpática, que resulta numa diminuição de secreção de insulina pelas células β do pâncreas. Agudamente essas respostas ao estresse têm um sentido adaptativo no sentido de aumentar a disponibilidade de glicose circulante. A persistência, por longo prazo, de níveis elevados de estresse pode contribuir para desencadear a *diabetes*, pelos mecanismos revistos acima em interação com os múltiplos fatores envolvidos nesta doença.

Os efeitos do estresse sobre o metabolismo de lipídeos é mais complexo. A estimulação do SNA, durante o estresse agudo produz uma lipólise com a transformação dos triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol. Os glicocorticóides interferem no balanço entre ácidos graxos e triglicerídeos, tanto no sentido da lipólise quanto na reesterificação (formação de triglicérides a partir de ácidos graxos). O sentido dessa interferência parece depender do predomínio de catecolaminas ou de insulina. Assim, durante o estresse agudo, a liberação de glicocorticóides com o estímulo adicional de catecolaminas elevadas, favorece a lipólise¹³. Os ácidos graxos livres são uma fonte importante para a geração de energia, necessária nas respostas de luta ou fuga. Na recuperação da resposta aguda ao estresse, os níveis elevados de glicocorticóides mantêm-se por mais tempo que os de catecolaminas e, dessa forma, acabam favorecendo a reesterificação com o armazenamento de triglicérides. Adicionalmente, o efeito agudo do CRH inibindo o apetite é sobrepujado pelo dos glicocorticóides, que estimulam o apetite, possibilitando assim um suprimento maior de triglicérides pela alimentação. Esses mecanismos podem ser interpretados como

uma forma de recompor as reservas de energia. Assim, novamente as alterações geradas pelo estresse agudo mostram seu papel adaptativo.

Com o estresse crônico, no entanto, o excesso continuado de glicocorticóides pode levar a um acúmulo no depósito de gordura, que ocorre de forma diferenciada dependendo do tecido adiposo. Durante a recuperação do estresse o acúmulo de gordura ocorre predominantemente no tecido adiposo visceral do abdômen, que possui mais células por unidade de massa, maior irrigação e maior expressão de receptores glicocorticóides, gerando uma distribuição de gordura centrípeta. Por sua vez a maior obesidade visceral representa um fator de risco para a *aterosclerose*, já que o tecido adiposo intra-abdominal é uma fonte importante da citocina pró-inflamatória interleucina 6, que participa desse processo. No mesmo sentido a cortisolemia crônica contribui para a elevação dos níveis de LDL *colesterol*⁹.

Esse conjunto de alterações relacionadas constitui a chamada *Síndrome Metabólica*, que se caracteriza por:

- obesidade abdominal;
- hiperglicemia;
- dislipidemia (níveis elevados de triglicérides, níveis elevados de LDL *colesterol* e baixos de HDL *colesterol*);
- hipertensão arterial.

Alguns estudos demonstram que a Síndrome Metabólica está relacionada com um risco aumentado para doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais. Uma amostra de mais de 5.000 homens, com 40 a 59 anos, sem história de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral ou diabetes, foi acompanhada por 20 anos, observando-se que os que apresentaram Síndrome Metabólica tiveram um risco relativo para doença coronária, acidente vascular cerebral e diabetes maior do que os que não apresentaram (1,64; 1,61 e 3,57, respectivamente)¹⁴.

Sistema Gastrointestinal

Muitas evidências sugerem que o estresse agudo altera as funções gastrointestinais, através do sistema nervoso autônomo. A ativação do sistema nervoso simpático e inibição da atividade vagal resultam numa inibição seletiva da motilidade gástrica e do intestino delgado, bem como, da secreção de ácido e de enzimas digestivos⁶. A ativação simpática inibe as contrações da musculatura lisa gastrointestinal, através da estimulação de β receptores e intensifica essas contrações via estimulação de α receptores. O predomínio de β receptores no estômago e intestino delgado resulta na diminuição de motilidade nessas regiões, porém o predomínio de α receptores no cólon produz um aumento em sua motilidade⁴. Esse

aumento de motilidade no cólon decorre, também, de uma estimulação do sistema parassimpático sacral⁶. As respostas gastrointestinais ao estresse agudo são consideradas adaptativas, uma vez que economizam a energia dos processos digestivos para serem utilizados nas reações de defesa e aumentam a eliminação de resíduos desnecessários ao organismo, diminuindo seu peso⁴.

A cronicidade do estresse, no entanto, pode resultar num distúrbio, conhecido como síndrome do cólon irritável, que é uma doença funcional caracterizada por cólicas, distensão abdominal e diarreia.

O estresse pode contribuir também na fisiopatologia da úlcera péptica, em conjunto com uma série de outros fatores, como, por exemplo, a presença do "*Helicobacter pylori*", a insuficiência de prostaglandinas e a imunossupressão. A diminuição da irrigação gástrica e da secreção de ácido, produzida pelo estresse, é acompanhada da diminuição do muco que protege a parede do estômago, de seu próprio ácido. Assim, quando o ácido volta ser secretado vai encontrar uma parede mais vulnerável.

Sistema Imunológico

A influência do estresse sobre o sistema imune é conhecida desde o trabalho de Selye em 1930, que observou atrofia do timo em animais submetidos a vários tipos de estressores. A imunossupressão associada ao estresse tem sido atribuída ao aumento na secreção de cortisol, resultante da ativação do eixo HHA. O cortisol diminui a proliferação de linfócitos, interfere na comunicação entre eles, inibe a migração de granulócitos, inibe a produção de anticorpos, entre outros efeitos¹⁵. Essa resposta pode parecer incompatível com as necessidades do organismo num momento de luta ou fuga. Porém, deve-se ressaltar que o aumento na secreção de cortisol, em resposta ao estresse, tem uma latência de dezenas de minutos e que a resposta imediata ao estresse é dada pela ativação do SNA simpático.

A ativação simpática pelo estresse produz uma resposta muito rápida na contagem de glóbulos brancos, com elevação do número de neutrófilos e manutenção no de linfócitos que, no entanto, muda a proporção relativa de seus vários tipos, com aumento nas células NK (*natural killer*) e diminuição das células CD3+ e CD4+¹⁶. Essas alterações apresentam correlação com as alterações cardíacas, que são induzidas pela ativação simpática, além de ocorrerem nos primeiros 14 minutos, quando os níveis de cortisol ainda não se elevaram. Esse aumento agudo de neutrófilos e linfócitos NK poderia atender à necessidade de aumentar a defesa imunológica numa situação aguda de estresse⁴. O aumento posterior na secreção do glicocorticóide cumpriria a função de trazer novamente o sistema ao seu funcionamento habitual⁴, promovendo uma redução na contagem de glóbulos brancos¹⁷.

A persistência do estresse mantém os níveis de glicocorticóides elevados, resultando em imunossupressão, que facilita a ocorrência de doenças infecciosas, podendo contribuir, também, para o surgimento e disseminação do câncer, pela redução da destruição de células tumorais. Um dos modelos de estresse crônico utiliza as pessoas responsáveis pelos cuidados de cônjuges portadores de doença de Alzheimer (*caregivers*). Verificou-se que os *caregivers* apresentam níveis elevados de estresse e de cortisol, acompanhados de uma diminuição na proliferação de linfócitos, associada a uma redução na produção de interleucina 2 (IL-2)¹⁸. Nessa mesma população verificou-se uma baixa resposta na produção de anticorpos (IgG) contra a vacinação para a influenza¹⁹.

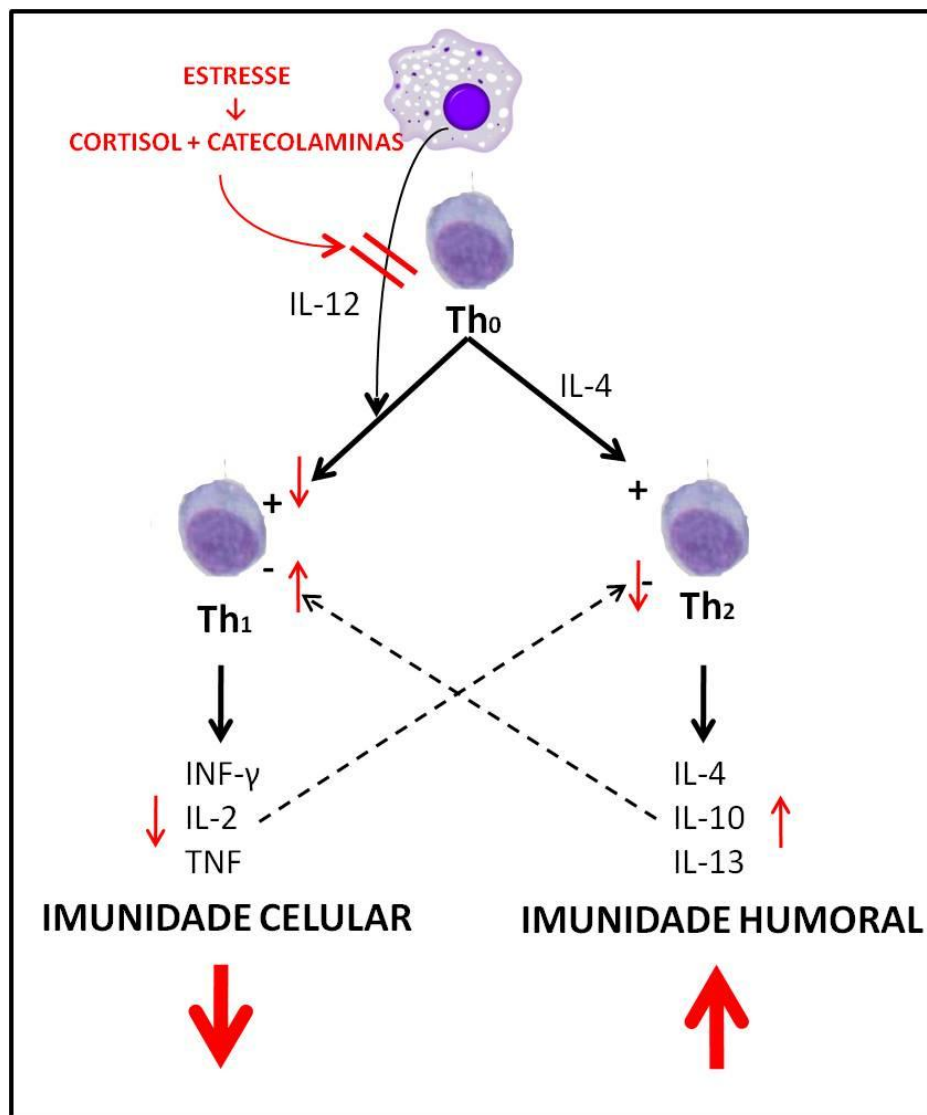
A interação entre o estresse e a resposta imunológica, no entanto, é muito mais complexa, não se limitando à imunossupressão. É bem conhecida a associação entre o estresse e doenças alérgicas e auto-imunes. Esses efeitos aparentemente contraditórios começam a ser mais bem entendidos com o avanço no conhecimento dessa interação.

As respostas imunes são reguladas por componentes da imunidade inata (monócitos/macrófagos e outros fagócitos) e por componentes da imunidade adquirida (entre eles os linfócitos T *helper*, com suas subclasses Th₁ e Th₂). Essas duas subclasses de T *helper*, têm uma origem comum e a diferenciação ocorre principalmente pela ação de citocinas (grupo extenso de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento de respostas imunes). Uma dessas citocinas, a interleucina 12 (IL-12), produzida pela ativação de monócitos/macrófagos é a principal indutora da diferenciação no sentido dos linfócitos Th₁. Os linfócitos Th₁ secretam o interferon- γ (IFN- γ), que em conjunto com outras citocinas chamadas do tipo Th₁ (IL-12, IL-2 e fator de necrose tumoral [TNF- α]) estimulam a atividade funcional das células citotóxicas (Tc), NK e macrófagos, principais componentes da imunidade celular. As respostas Th₁ e Th₂ são mutuamente inibitórias. Assim, a IL-12 e o IFN- γ inibem a diferenciação no sentido do Th₂. Os linfócitos Th₂ liberam citocinas (IL-4, IL-10, IL-13), que estimulam a atividade imune humoral, estimulando os mastócitos, eosinófilos e imunoglobulinas IgE²⁰.

Durante o estresse, tanto pela ação dos glicocorticóides como das catecolaminas, ocorre uma inibição na produção de IL-12, desencadeando uma cascata de conseqüências, que resultam numa mudança do equilíbrio entre respostas Th₁/Th₂, com a diminuição das atividades Th₁ e conseqüente aumento das Th₂. A resultante desse desequilíbrio é uma diminuição da imunidade celular e um aumento da imunidade humoral. Uma síntese esquemática dessas reações é apresentada na Figura 2.

O aumento na susceptibilidade às infecções ou agravamento no curso das mesmas, pelo estresse, pode ser entendido pela diminuição da imunidade celular, decorrente da diminuição das atividades Th₁. Já a associação do estresse com as doenças auto-imunes é mais complexa. Em algumas doenças auto-imunes, como o

lúpus eritematoso sistêmico, o aumento da imunidade humoral, resultante do predomínio das atividades Th₂ induzidas pelo estresse, participa da fisiopatologia da doença. O mesmo não ocorre com outras doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide, que cursam com excesso de IL-12 e TNF- α , mostrando a importância da imunidade celular nessas patologias. A associação entre o estresse e a progressão de tumores e o aumento de mortes relacionadas ao câncer, pode ser explicado pela diminuição da atividade de células NK e Tc, componentes da imunidade celular, em razão da diminuição das funções Th₁²⁰.



Outros Sistemas

A ativação do SNA e do eixo HHA, pelo stress, interfere numa série de outros sistemas com repercussões sobre a reprodução, crescimento, memória, sono, envelhecimento, osteoporose e outros^{4, 6}. O detalhamento dessas interações foge ao escopo dessa revisão, que focalizou apenas a interação entre o estresse e alguns sistemas, com o objetivo de exemplificar como aspectos do contexto de vida, que resultam numa resposta de estresse, podem interferir no funcionamento orgânico tanto como um fator de adaptação quanto como facilitador de distúrbios.

Referencias:

1. Selye, H. A Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936; 138: 32.
2. Rosch PJ. Reminiscences of Hans Selye, and the birth of stress. The American Institute of Stress. www.stress.org/hans.htm.
3. Ulrich-Lai YM, Herman J. Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. *Nature Reviews – Neuroscience*. 2009; 10: 307-409.
4. Sapolsky RM. Why zebras don't get ulcers. Third Edition. New York, Henry Holt and Company, 2004.
5. Joëls M, Baram T. The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews – Neuroscience*. 2009; 10: 459-466.
6. Tsigos C, Kyrou I, Chrousos G. Stress, endocrine physiology and pathology. <http://www.endotext.org/adrenal/index.htm>.
7. DeLongis A, Folkman S, Lazarus RS. The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1988; 54 (3): 486-495.
8. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB, Cobb JL, D'Agostino RB. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? *JAMA*. 1993 Nov 24;270(20):2439-43.
9. Vale S. Psychosocial stress and cardiovascular diseases. *Postgrad Med J* 2005; 81:429–435.
10. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress induced heart disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2009; Vol. 87, 493-514.
11. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51: 1237-1246.
12. Andrews RC & Walker BR 1999 Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science* 96 513–523.
13. Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *Journal of Endocrinology* (2008) 197, 189–204.
14. Wannamethee SG, Shaper G, Lennon L, Morris RW. Metabolic Syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart diseases, stroke and type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2006;295(7):819-821.

15. Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29(4):363-369.
16. Kimura K, Isowa T, Ohira H, Murashima S. Temporal variation of acute stress response in sympathetic nervous and immune systems. *Biological Psychology.* 2005; 70:131-139.
17. McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS, Goldfarb RH, Kitson RP, Miller AH, Spencer RL, Weiss JM. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Research Review* 1997; 23:79-133.
18. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcock GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol.* 2000 Feb 1;103(1):84-92.
19. Vedhara K, Cox NK, Wilcock GK, Perks P, Hunt M, Anderson S, Lightman SL, Shanks NM. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):627-31.
20. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1999; 10 (9):339-368.