UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE BIOLOGIA

AGLECIO LUIZ DE SOUZA

AVALIAÇÃO DE ESTRESSE, MORBIDADE PSIQUIÁTRICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS DE BAIXO STATUS SOCIOECONÔMICO

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida pelo(a) candidato (a)
AGLECIO LUIZ DE SOUZA
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Dissertação apresentada ao Instituto de Biologia, para obtenção do título de Mestre em Biologia Funcional e Molecular, na área de Fisiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Spadari

Campinas, 2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA – UNICAMP

So89a

Souza, Aglecio Luiz de
Avaliação de estresse, morbidade psiquiátrica e marcadores inflamatórios em indivíduos de baixo status socioeconômico / Aglecio Luiz de Souza. – Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientador: Regina Célia Spadari-Bratfisch
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia.

1. Stress (Fisiologia). 2. Depressão mental. 3. Cortisol. 4. Status social. 5. Marcadores inflamatórios. I. Spadari-Bratfisch, Regina Célia. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

(rcdt/ib)

Título em inglês: Stress, psychiatric morbidity and inflammatory markers in low socioeconomic status individuals.
Palavras-chave em inglês: Stress (Physiology); Depression, Mental; Socioeconomic status; Inflamatory markers.
Área de concentração: Fisiologia.
Titulação: Mestre em Biologia Funcional e Molecular.
Banca examinadora: Regina Célia Spadari-Bratfisch, Gláucia Monteiro de Castro, Sarah Monte Alegre.
Data da defesa: 14/12/2007.
Programa de Pós-Graduação: Biologia Funcional e Molecular.

Campinas, 14 de Dezembro de 2007

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. REGINA CÉLIA SPADARI

Prof. Dra. GLÁUCIA MONTEIRO DE CASTRO

Prof. Dra. SARAH MONTE ALEGRE

Profa. Dra. IRAÍDES NUNES DOS SANTOS

Profa. Dr. PAULO MARIA FERREIRA DE ARAÚJO

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Álvaro e Eusiliana, simplesmente pela essência que em mim existe.

À minha irmã Agleciane, por sua presença, carinho e reconhecimento.

À Joseane, pelo apoio, confiança, cumplicidade, carinho e atenção.

Obrigado!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir participar deste milagre denominado vida, por meus familiares e amigos, pelas pessoas ao meu redor, pelos sonhos, pelas realizações, pela força, pelo aprendizado, por seu amor incondicional. Obrigado, meu Deus!

À minha família. Meu pai, por me mostrar o significado do que é ter um bom coração, pelos ensinamentos na época de minha infância, alicerces para toda uma vida, e pela voz em seu olhar. Minha Mãe, pelo exemplo de luta, perseverança, fé, equilíbrio, dedicação, estratégia, paciência e competência. Pelo amor, carinho, sustento, suporte e base para que eu chegasse até aqui. Minha Irmã, pelo reconhecimento ao meu trabalho, por seu carinho e pelo orgulho me causa ao lhe ver crescer. Ao meu cunhado Diogo, pela atenção e colaboração nas mais diversas situações.

À Joseane Morari, por acreditar, incentivar, reconhecer, ensinar, discutir, amparar, sonhar e estar ao meu lado.

Ao amigo Antônio Ramos Calixto, pela presença, apoio, incentivo, discussões sociopolíticas, técnico-científicas e divagações que me auxiliaram no decorrer deste processo.

Aos amigos, Elói, Fernando e Romildo, que me apoiaram e incentivaram no desenvolvimento inicial da idéia deste projeto.

À professora Dra. Regina Célia Spadari, por sua acolhida, orientação, respeito, ética, disposição, paciência, atenção, confiança em mim depositada, ensinamentos e pelo exemplo profissional, ético, acadêmico e científico.

À professora Dra. Dora Maria Grassi-Kassisse, pelo apoio, incentivo, disposição, ensinamentos e atenção.

Ao professor Dr. Paulo Maria Ferreira Araújo, pelo apoio e incentivo.

À professora Dra. Sarah Monte Alegre, pelo apoio e compreensão, que me permitiu desenvolver esta dissertação em paralelo aos meus compromissos profissionais de rotina na Unidade Metabólica.

À Professora Dra. Elza Muscelli, pelo apoio, ensinamentos e incentivo, no início de minhas atividades acadêmicas.

Aos professores Dr. Lício Augusto Velloso e Dr. Neury José Botega, pelo apoio, disposição, colaboração e atenção no desenvolvimento inicial deste trabalho.

Aos professores Dr. Carlos Almicar Parada, Dra. Elenice A. M. Ferrari, e Dra. Sarah Monte Alegre, pelas sugestões e contribuições no processo de qualificação.

Aos amigos da Unidade Metabólica, Daniela, Josiane, Camila, Brenno, Beatriz e Estér, pelas contribuições, apoio e amizade, em especial à Conceição, apoio, confiança, aprendizado, reconhecimento e amizade.

A todos os amigos e colegas dos laboratórios da Clínica Médica – FCM, em especial aos amigos de trabalho, Roseneide, Paula, Cristiane e Patrícia, pelo apoio e colaboração.

A todos os amigos e colegas do LABEEST – IB, Geruza, Karina, Elaine, Edla, Heder, Viviane, Danilo, Juliana, Heloísa, Edgar, Alexandre, Cândida, Débora, Tiago, Rodrigo, Aline e Danusa, que sempre de alguma forma me ajudaram no desenvolvimento deste trabalho; e em especial à Márcia, que teve uma participação e colaboração mais efetiva nas discussões técnicas e científicas que ajudaram na consistência deste trabalho.

Aos agentes de saúde comunitária do posto de saúde São Quirino, Magali, Léia, Olga e Regina, pelo apoio e colaboração prestada no início deste trabalho.

A todos os voluntários desta pesquisa, pela participação, disposição e atenção prestada.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo auxílio financeiro que permitiu o desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

Aos cidadãos brasileiros, que através dos impostos mantém as universidades públicas.

A todo corpo docente do Instituto de Biologia – UNICAMP, em especial aos docentes do Departamento de Fisiologia e Biofísica, pelo conhecimento transmitido e aprendizado.

A todas as pessoas que me ajudaram, direta ou indiretamente, no desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

A todos vocês, meu **MUITO OBRIGADO**!

Página

RESUMO ix

ABSTRACT..... x

LISTA DE ABREVIATURAS xi

LISTA DE TABELAS xiii

LISTA DE FIGURAS..... xv

1. INTRODUÇÃO..... 1

1.1. Estresse, Conceitos e Definições 1

1.2. Estresse e Mecanismos Neuroimunoendócrinos..... 5

1.2.1. Aspectos Neuroendócrinos..... 5

1.2.2. Marcadores Biológicos do Estresse 8

1.2.3. Estresse e Marcadores Inflamatórios 9

1.3. Estresse, Morbidade Psiquiátrica e *Status* Socioeconômico..... 13

2. OBJETIVOS 18

2.1. Objetivo Geral 18

2.2. Objetivos Específicos 18

3. MATERIAL E MÉTODOS 19

3.1. Tipo, População e Local de Estudo 19

3.2. Aspectos Éticos 19

3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão 20

3.4. Avaliação Socioeconômica 20

3.5. Avaliações Psicométricas 20

3.5.1. Morbidade Psiquiátrica 20

3.5.2. Depressão e Ansiedade 21

3.5.3. Estresse Percebido 21

3.5.4. Eventos de Vida Estressores 22

3.6. Variáveis Adicionais 23

3.7. Coleta Sanguínea e Salivar 23

3.8. Exames Laboratoriais 24

3.9. Análise Estatística 25

4. RESULTADOS 26

4.1. Características da Amostra segundo idade, escolaridade e renda 26

4.2. Variáveis Psicobiológicas 27

4.3. Variáveis Adicionais 32

4.4. Comparações entre Morbidade Psiquiátrica e Demais Variáveis 34

4.5. Comparações entre Ansiedade e Depressão com Demais Variáveis 35

4.6. Comparações entre Índice de Estresse Percebido e Demais Variáveis 37

4.7. Variáveis Imunoendócrinas: PCR, IL-6, TNF-α e Cortisol 38

5. DISCUSSÃO 45

6. CONCLUSÃO 61

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 63

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 79

ANEXO 2 – Questionário de Avaliação Socioeconômica..... 81

ANEXO 3 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão 82

ANEXO 4 – Questionário de Estresse Percebido..... 84

ANEXO 5 – Inventário de Eventos de Vida Estressores 85

ANEXO 6 – Questionário de Informações Adicionais..... 86

ANEXO 7 – Dados Individuais 87

ANEXO 8 – Trabalhos apresentados em congressos e artigo submetido..... 93

Muitos estudos demonstram associação entre baixo *status* socioeconômico e alta prevalência de morbidade psiquiátrica. Entretanto, em países da América Latina, incluindo o Brasil, nos quais as diferenças sociais são maiores, estes estudos são escassos. Fatores psicossociais são importantes mediadores da relação entre saúde e *status* socioeconômico, e as respostas neuroendócrinas e imunológicas podem explicar a patogênese de morbidade psiquiátrica associada ao estresse psicossocial. Esta resposta é modulada pelo cortisol e por mediadores inflamatórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre índice de estresse percebido, prevalência de morbidade psiquiátrica, concentrações séricas de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e proteína C reativa (PCR), bem como de cortisol salivar em indivíduos de baixo *status* socioeconômico. Sessenta e cinco indivíduos foram submetidos a análises psicométricas utilizando-se a Entrevista Clínica Estruturada Revisada (CIS-R), o Questionário de Estresse Percebido (QEP) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, e forneceram amostras de sangue e saliva para determinação da concentração dos marcadores acima mencionados. Os resultados mostraram alto índice de estresse percebido e alta prevalência de morbidade psiquiátrica, os quais apresentaram associação entre si. Os sujeitos apresentaram também alta concentração salivar de cortisol e resposta do cortisol ao acordar, sendo esta última negativamente correlacionada com a renda *per capita*. A concentração sérica dos marcadores inflamatórios foi maior do que a apontada na literatura em indivíduos saudáveis, porém, não houve associação entre estes marcadores inflamatórios, o estresse percebido e a prevalência de morbidade psiquiátrica. Nós concluímos que exposição crônica a estressores psicossociais, presentes no ambiente dos indivíduos avaliados, pode explicar o alto índice de estresse percebido e a alta prevalência de morbidade psiquiátrica encontrados neste trabalho. O estresse psicossocial crônico, através da concentração aumentada de cortisol, deixaria o indivíduo vulnerável à morbidade psiquiátrica. Além disso, as altas concentrações de marcadores inflamatórios encontradas indicam um estado sub-clínico de inflamação, o qual poderia contribuir para a alta prevalência de morbidade psiquiátrica e para a manutenção de concentrações elevadas de cortisol. Assim, devido às características socioeconômicas, o Brasil, comparado com países desenvolvidos, possui uma significativa parcela da população sujeita a transtornos mentais, os quais têm forte impacto negativo sobre a saúde pública, exigindo políticas de prevenção e intervenção especificamente direcionadas à população de baixo *status* socioeconômico.

The association between low socioeconomic status (SES) and high psychiatric morbidity prevalence has been established throughout studies performed in rich countries rather than developing countries where the social differences are huge. The aim of this work was to investigate the association between the perceived stress level, psychiatric morbidity prevalence, interleukin-6 (IL-6), α- tumoral necrose factor (α TNF) and reactive C protein (PCR) serum levels, as well as salivary cortisol concentration in individuals of low SES. Sixty-five adult male classified as belonging to low SES were submitted to a psychometric analysis by the Revised Clinical Interview Schedule (CIS-R), the Perceived Stress Questionnaire (QSP) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). The subjects also provided blood and saliva samples for the analysis of the biological markers of stress and inflammation. The results showed association between perceived stress level and prevalence of psychiatric morbidity, with both indicators showing high scores. The salivary cortisol concentration and the awakening cortisol response (CAR) were high and the CAR showed a negative correlation to *per capita* income. The inflammatory markers levels were higher compared to data for healthy subjects in the literature. However, there was no association between inflammatory markers, perceived stress and psychiatric morbidity prevalence. We concluded that chronic exposure to psychosocial stressors, present in low SES environmental, might explain the higher perceived stress level and psychiatric morbidity prevalence found in this work. The chronic psychosocial stress, through the high cortisol levels, might lead to psychiatric morbidity vulnerability. Inasmuch, the higher inflammatory markers levels indicate an inflammatory state, which probably contribute to psychiatric morbidity prevalence. Therefore, considering the socioeconomic features of the Brazilian population, there is a great percentage of people exposed to high risk of mental health diseases. This picture might have a negative impact on public health and imposes the need for public actions of prevention and of intervention specifically directed toward this socioeconomic class.

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ABESO	Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
AIPS	Associação Internacional de Prevenção ao Suicídio
AUC	Área sob a curva
AUC – RCA	Área Sob a Curva da resposta do cortisol ao acordar
AUC – TOTAL	Área Sob a Curva da secreção de cortisol ao longo do dia
CBG	Proteína Ligante de Cortisol
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CIS-R	Entrevista Clínica Estruturada Revisada
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
DCV	Doenças cardiovasculares
EPM	Erro Padrão da Média (estatística)
EVE	Evento de Vida Estressor
g	Grama
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAD-A	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – Subescala Ansiedade
HAD-D	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – Subescala Depressão
HHA	Eixo Hipotálamo – Hipófise - Adrenal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IEP	Índice de Estresse Percebido
IL-1	Interleucina - 1
IL-10	Interleucina - 10
IL-13	Interleucina - 13
IL-4	Interleucina - 4
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kg	Quilograma
LHHA	Sistema Límbico – Hipotálamo – Hipófise - Adrenal

m	Metro
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
ng	Nanograma
nM	Nanomolar
SSE	*Status* Socioeconômico
ºC	Graus Celsius
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
PIB	Produto Interno Bruto
pM	Picomolar
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PVN	Núcleo Paraventricular Hipotalâmico
QEP	Questionário de Estresse Percebido
SGA	Síndrome Geral da Adaptação
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNSMA	Sistema Nervoso Simpático Medula Adrenal
TGF-β	Fator de Crescimento Transformador - beta
TMC	Transtorno Mental Comum
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral - Alfa
TNF-β	Fator de Necrose Tumoral - Beta
WHO / OMS	*World Health Organization* - Organização Mundial da Saúde

Página

Tabela 1 Variáveis sócio-econômicas de indivíduos do sexo masculino (N=65).....26
classificados como pertencentes às classes D e E.

Tabela 2 Freqüência da idade, etnia, escolaridade e renda *per capita* de indivíduos.....27
do sexo masculino (N=65) classificados como pertencentes às classes D
e E.

Tabela 3 Tabela 3. Freqüência de indivíduos conforme número de eventos.....32
estressantes de vida relatados (N=65).

Tabela 4 Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como.....33
pertencentes às classes D e E, conforme IMC, (N=65).

Tabela 5 Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como 33
pertencentes às classes D e E, conforme diagnóstico de hipertensão
arterial, (N=65).

Tabela 6 Associação entre morbidade psiquiátrica e principais variáveis 35
analisadas em indivíduos do sexo masculino classificados como
pertencentes às classes D e E (N=65).

Tabela 7 Associações significativas entre ansiedade e variáveis analisadas em 36
indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes
D e E (N=65).

Tabela 8 Associações significativas entre depressão e variáveis analisadas em 36
indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes
D e E (N=65).

Tabela 9 Associações significativas entre índice de estresse percebido (IEP) e 37
variáveis analisadas.

Tabela 10 Concentração Sérica de Proteína C Reativa (PCR), Interleucina- 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral-α (TNF-α) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E 38

Tabela 11 Freqüência conforme quartil da concentração plasmática de IL-6 (pg/ml) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=56). 39

Tabela 12 Freqüência (%) conforme quartil da concentração sérica de TNF-α (pg/ml) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=55). 40

Tabela 13 Concentração salivar de cortisol nos tempos 0, 30 e 60 min após acordar em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=53). 41

Tabela 14 Concentração salivar de cortisol nos tempos 0 (acordar) 12h e 20h, em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E. 42

Página

Figura 1 Prevalência dos sintomas psiquiátricos, com pontuação ≥ a 2, avaliados na CIS-R em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65) 28

Figura 2 Prevalência de "casos" psiquiátricos em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). 28

Figura 3 Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, distribuídos conforme pontuação na CIS-R (N=65). 29

Figura 4 Prevalência conjunta e isolada de ansiedade e depressão em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E. (N=65). 29

Figura 5 Prevalência de ansiedade e depressão, conforme critério da HAD, em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). 30

Figura 6 Distribuição dos indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65), conforme índice de estresse percebido. 31

Figura 7 Prevalência de evento de vida estressor relatado específico em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65) 32

Figura 8 Prevalência de atividade física, tabagismo e etilismo entre indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). 34

Figura 9 Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, conforme grupo de risco para doenças cardiovasculares de acordo com a concentração sérica da Proteína C Reativa em (N=54). 39

Figura 10 Concentração salivar de cortisol (média ± epm) em amostras coletadas imediatamente pós acordar (0), 30 min após (30) e 60 min após acordar (60) (Resposta do cortisol ao acordar) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). 41

Figura 11 Concentração salivar de cortisol (média ± epm) em amostras coletadas às 6:30h, 12:00 h e 20:00 h em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65) 42

Figura 12 Concentração salivar de cortisol às 20:00h e prevalência de morbidade psiquiátrica e depressão em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). "Caso" *vs.* "Não Caso". 43

Figura 13 Concentração salivar de cortisol às 12:00h e prevalência de ansiedade em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). "Caso" *vs* "Não Caso" 44

Figura 14 AUC de cortisol ao longo do dia (acordar, 12:00h e 20:00h) e prevalência de ansiedade em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65). "Caso" *vs.* "Não Caso". 44

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos benefícios e facilidades que as condições da vida moderna provêm, esta também traz consigo uma ampla variedade de agentes estressores. Seja no âmbito profissional, social ou pessoal, o atual estilo de vida se caracteriza por exigências e pressões cotidianas, intenso ritmo, violência social, desemprego, dentre outros; e é, por isso, associado ao estresse e distúrbios psicológicos. Estes distúrbios são apontados como fatores de risco para o surgimento e a progressão de inúmeras doenças.

É crescente o número de estudos que demonstram a relação da ontogênese de doenças físicas e psiquiátricas, com fatores psicobiológicos. Há evidências de que alterações psicológicas, como estresse psicossocial e transtornos mentais comuns, como ansiedade e depressão, podem influenciar a resposta imunológica. Desta forma pode-se dizer que a susceptibilidade do organismo frente a determinadas doenças como câncer, doenças auto-imunes, doenças infecciosas e doenças cardiovasculares está diretamente associada à saúde mental (KIECOLT-GLASER *et al.*, 1992; ERSHLER & KELLER, 2000; KRISTENSON, 2004).

Neste trabalho, avaliamos o estresse, morbidade psiquiátrica e as concentrações séricas de marcadores imunoendócrinos em indivíduos de baixo status socioeconômico.

1.1. Estresse, Conceitos e Definições

A introdução e a popularização do estresse como conceito médico e científico devem-se ao endocrinologista Hans Selye (1936). Na elaboração de sua teoria, Selye definiu estresse como a resposta não específica do organismo frente a demandas que ameaçam sua integridade. Também introduziu o termo estressor para designar o agente causador do estresse, como sendo qualquer estímulo reconhecido como aversivo ou perigoso para a integridade do organismo, desencadeando a resposta de estresse (SELYE, 1946; 1956). O

termo estresse psicológico é usado para denotar situações que, embora não prejudiquem fisicamente o organismo, levando a danos teciduais, desencadeiam respostas comportamentais e fisiológicas semelhantes às do estresse físico (SELYE, 1956).

Durante a reação de estresse ocorre ativação de um complexo mecanismo fisiológico e comportamental, com a finalidade de manter o equilíbrio do organismo frente às alterações impostas pelo estressor. Dois grandes eixos seriam os responsáveis por orquestrar a resposta periférica de estresse: o eixo formado pelo sistema nervoso simpático (SNS) (CANNON, 1939) e o eixo formado pelo hipotálamo-hipófise-córtex adrenal (HHA) (SELYE, 1936). Ambos seriam essenciais para desencadear as respostas compensatórias e antecipatórias, que ocorrem durante o estresse, preparando o indivíduo para o enfrentamento do agente estressor. Cannon (1939) denominou este processo de "reação de luta-ou-fuga" e Selye (1946) o designou “reação de alarme”, a qual seria a primeira fase da síndrome geral da adaptação (SGA).

Ainda de acordo com Selye (1946), a SGA se desenvolveria em três fases: alarme, resistência e exaustão. Na fase de alarme, o organismo entra em contato com o estressor, reconhecendo-o como uma ameaça à sua integridade. A fase de resistência caracteriza-se pelo retorno à homeostase, durante a qual, a reação inicial de alarme continuar-se-ia em mecanismos adaptativos se o estressor fosse mantido ou repetido. Esta fase é crítica, pois o organismo está debilitado em sua capacidade de reação a outros estressores. Caso a adaptação não ocorra, instala-se a terceira fase, a exaustão. Esta é caracterizada pela depleção das reservas energéticas e o desenvolvimento de doenças, podendo sobrevir até a morte (SELYE, 1936, 1946; MEERSON, 1984; GRIFFIN, 1989; VAN DER KAR *et al.*, 1991). Um dos pilares da teoria de Selye (1936) era de que a resposta de estresse não seria específica, mas generalizada, e desencadearia a “tríade patológica” que se caracteriza por hipertrofia da glândula adrenal, involução do timo e ulceração gástrica.

Mais recentemente, alguns autores incluíram o sistema límbico no eixo HHA, por entender que a regulação hormonal causada por exposição a agentes estressores envolve também estruturas extra-hipotalâmicas (LEVINE, 2005). E, como a ativação simpática em geral é acompanhada de ativação da medula adrenal, propõe-se a existência do eixo sistema-nervoso-simpático-medula-adrenal (SNSMA).

Os conceitos de Selye a respeito do estresse foram fortemente influenciados pelo conceito de constância do meio interno, proposto por Claude Bernard (1878) e ao qual Cannon deu o nome de homeostasia. De acordo com este conceito, a constância do meio interno seria essencial ao perfeito funcionamento do organismo, e qualquer desvio ou perturbação ao sistema homeostático seria corrigido por mecanismo de retro-alimentação que direcionariam o retorno às condições iniciais.

Este conceito de homeostasia foi contestado pela nova teoria da alostasia, definida como manutenção da estabilidade através da mudança (STERLING & EYER, 1988; LEVINE, 2005). Este novo conceito propõe que os sistemas efetores devem estar ativados para a adaptação do organismo à nova situação, gerando padrões não necessariamente similares aos encontrados antes da exposição ao estressor. Ao conjunto dos mecanismos alostáticos dá-se o nome de carga alostática e ao processo por ela desencadeado denomina-se adaptação. Contudo, se a carga alostática se torna excessiva e se prolonga de modo intermitente ou contínuo, observa-se sobrecarga alostática, com continuada ativação dos sistemas efetores resultando em mal-adaptação; nestas condições, estresse é referido como sobrecarga alostática e incapacidade adaptativa (LEVINE, 2005). Essa incapacidade adaptativa pode trazer conseqüências danosas ao organismo (McEWEN & STELLAR, 1993).

Outro aspecto da teoria de estresse proposta por Selye que vem sendo há muito discutido é o seu caráter inespecífico. Chrousos & Gold (1992) redefiniram estresse como sendo o estado de desarmonia ou ameaça à homeostase, que promove adaptação fisiológica e

comportamental, a qual pode ser específica para determinado estressor ou generalizada e inespecífica. Ainda segundo estes autores, somente quando a ameaça à homeostase excede determinado limiar, ocorreria a síndrome não específica do estresse proposta por Selye. Para McEwen (2000), o estresse pode ser definido como ameaça real ou imaginária à integridade fisiológica ou psicológica do indivíduo que resulta em respostas fisiológicas e/ou comportamentais.

Assim sendo, de acordo com a atual teoria de estresse, admite-se que o limiar da sobrecarga alostática depende primariamente da freqüência e da intensidade do agente estressor, entretanto, depende também de circuitos centrais e específicos, programados genética e constitucionalmente (PACAK & PALKOVITS, 2001). Se estes circuitos, que integram sobretudo a experiência e conhecimentos anteriores, forem eficazes na dedução das circunstâncias encontradas, promoverão respostas compensatórias que são específicas para cada estímulo e para cada organismo. Porém, acima do limiar destes padrões de respostas observa-se a resposta de estresse não específica proposta por Selye (1936).

Nesse contexto, o estresse tem um caráter protetor, não prejudicial, pois prepara o organismo para atacar ou fugir e, desta forma, aumenta as chances de sobrevivência. Por outro lado, quando a natureza, a magnitude e a duração da resposta de estresse superam a capacidade de adaptação individual, a ação protetora passa a ser danosa, pois gera sobrecarga alostática. Há organismos que ativam seus sistemas de estresse rapidamente, e retomam o estado inicial. Por outro lado, há organismos que, nas mesmas situações reagem mais lentamente, diminuem a resistência e ficam mais facilmente predispostos a doenças (De KLOET, 2003).

Os efeitos fisiológicos do estresse incluem alterações no sistema neuroendócrino, sistema nervoso autônomo e sistema imunológico que afetam todos os demais sistemas fisiológicos (STEPTOE, 2000).

1.2. Estresse e Mecanismos Neuroimunoendócrinos

1.2.1. Aspectos Neuroendócrinos

Como já foi mencionado, mecanismos orgânicos de defesa, envolvidos na reação de estresse, incluem a ativação do SNSMA e do eixo HHA, com aumento da secreção de catecolaminas e de glicocorticóides, respectivamente. Este comportamento imediato de ativação pode preservar a integridade do meio interno, por promover ajustes antecipatórios e compensatórios já mencionados no tópico anterior, aumentando assim, a probabilidade de sobrevivência (GOLDSTEIN, 2003).

Quando Cannon (1939) definiu o SNS como essencial na preservação da homeostase, propôs que o mesmo funcionaria como uma unidade conjunta à glândula adrenal; de forma que a adrenalina seria o princípio ativo da medula adrenal e também o neurotransmissor do sistema nervoso simpático. Contudo, em 1946, Von Euler identificou a noradrenalina como neurotransmissor do sistema nervoso simpático, e a adrenalina como principal hormônio liberado pela medula adrenal.

Atualmente, alguns autores sugerem a existência de três sistemas catecolaminérgicos periféricos envolvidos no processo de estresse: o sistema nervoso simpático, o sistema adrenomedular hormonal e o sistema DOPA-dopamina, de caráter autócrino/parácrino (GOLDSTEIN, 2003). Cada sistema atua em diferentes níveis e diferentes tipos de estresse, por mediadores e modulações específicas.

As ações fisiológicas das catecolaminas se estendem a todos os sistemas do organismo e, em situações de estresse, fornecem suporte para o desempenho comportamental que garante a sobrevivência do indivíduo. A exposição a agentes estressores não apenas aumenta a concentração periférica de catecolaminas, mas também pode promover alterações na sensibilidade dos órgãos e tecidos às mesmas. Ambas as catecolaminas, noradrenalina e adrenalina, exercem ações similares nos órgãos e tecidos, na dependência dos tipos e subtipos

de adrenoceptores neles presentes. (BASSANI & DE MORAES, 1986; VOGEL, 1988; FARIAS-SILVA, GRASSI-KASSISSE & SPADARI-BRATFISCH,1998; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2003; SANTOS & SPADARI-BRATFISCH, 2006).

O cortisol e a corticosterona correspondem aos glicocorticóides secretados pela adrenal humana, porém o cortisol é o principal e mais abundante, sendo responsável por 95% da atividade glicocorticóide. A secreção de cortisol pelo córtex da adrenal constitui o produto final de uma cascata que se inicia com a percepção do estressor pelo córtex cerebral, ativação do sistema límbico e do hipotálamo, o qual libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH). Este estimula a adenohipófise a secretar o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), o qual, por sua vez, estimula a liberação de glicocorticóides pelo córtex da adrenal. Além disso, ocorre também retroalimentação negativa direta do cortisol sobre o hipotálamo e a glândula hipófise anterior, diminuindo a secreção de CRH, de ACTH e a concentração plasmática de cortisol. Entretanto, se os estímulos de estresse são predominantes, o controle por retroalimentação inibitória direta, exercido pelo cortisol, pode ser interrompido.

Atuando sinergicamente com as catecolaminas, os glicocorticóides estimulam respostas a agentes estressores, preparando o organismo para defesa ou ataque, sendo considerados fundamentais na resposta de estresse (AXELROD & REISINE, 1984; CHROUSOS & GOLD, 1992; OTTAVIANI & FRANCESCHI, 1996; SAPOLSKI *et al*., 2000; SANTOS & SPADARI-BRATFISCH, 2006). A secreção normal de cortisol é pulsátil, em função da síntese e liberação púlsátil de CRH e do ACTH, obedecendo a um ritmo circadiano, com secreção mais alta pela manhã, diminuindo durante o dia e a noite, até atingir seu valor mínimo por volta de meia-noite. Além disso, ocorre aumento da secreção nos primeiros 45-60 minutos imediatamente após o acordar. Este aumento da concentração de cortisol foi denominado de resposta do cortisol ao acordar (RCA). Esta resposta é muito estável e constante, variando muito pouco no mesmo indivíduo e entre os indivíduos

(PRUESSNER, *et al*., 1997; WUST *et al*., 2000). Além disso, é pouco influenciada por inúmeros fatores que comprometem a interpretação das variações apenas da concentração de cortisol em diferentes momentos. O mecanismo da RCA é independente da secreção de cortisol ao longo do dia, sendo aquela influenciada por fatores ainda não esclarecidos. Sabe-se, porém, que anormalidades no ritmo de secreção do cortisol, seja na RCA ou na secreção ao longo do dia, estão associadas a inúmeras doenças, bem como a variáveis psicossociais e estresse crônico (CLOW *et al*., 2004).

Durante a reação de estresse, a secreção de CRH, ACTH e glicocorticóides aumenta. Estes hormônios desencadeiam uma série de efeitos metabólicos que visam aliviar a natureza nociva do estado de estresse (gliconeogênese, mobilização de proteínas e de gorduras, inibição do crescimento, das respostas imunológica e inflamatória e da reprodução). Estas alterações são fundamentais para o sucesso do processo adaptativo, uma vez que aumentam prontamente a disponibilidade de energia e o metabolismo de suporte, além de adiarem o anabolismo, energeticamente dispendioso, até períodos menos estressantes.

Diante das inúmeras ações dos glicocorticóides, alguns autores propuseram que estes hormônios, além de mediar a resposta de estresse, limitam a sua intensidade e assim contribuem para a recuperação, por meio de uma ação supressiva. Neste contexto, Sapolsky *et al*. (2000) definem duas classes de ações para os glicocorticóides, ação preparatória e ação moduladora. A ação moduladora pode ser classificada em permissiva, supressiva e estimulatória. A ação permissiva facilita e/ou potencializa os mecanismos de defesa pelos quais o organismo responde ao estressor. A ação supressiva reverte a reação de defesa e previne de um excesso, finalizando a resposta. A ação estimulatória aumenta os primeiros sinais da resposta de estresse e, assim, exacerba a resposta, criando o círculo vicioso que leva às doenças.

Quando a resposta aguda de estresse é limitada e de curta duração, ela cumpre seu papel evolutivo e garante a sobrevivência, não trazendo conseqüências negativas à integridade do indivíduo. Entretanto, a resposta crônica de estresse, caracterizada por ativação constante do sistema de estresse, especificamente do eixo HHA, resulta em secreção aumentada ou prolongada de CRH, de ACTH e dos glicocorticóides, podendo levar à mal adaptação comportamental e periférica. O aumento da ativação do eixo HHA, estimulado pelo estresse crônico, está associado a uma série de distúrbios, como síndrome do pânico, diabetes mellitus, síndrome plurimetabólica, nanismo psicossocial, doenças gastrointestinais e transtornos mentais. Por outro lado, a diminuição da atividade do eixo HHA também está associada a algumas doenças, especialmente aquelas de caráter inflamatório ou autoimune, tais como, síndrome da fadiga crônica, fibromialgia, artrite reumatóide, endometriose, entre outras (CHARMANDARI *et al*., 2005; PETRELLUZZI *et al*., 2008).

Através dessa via, eixo HHA, situações de estresse físico, mental e psicossocial, poderiam aumentar em até 20 vezes a secreção de cortisol pelo córtex adrenal. Nessas condições a permanência do estímulo estressor poderia levar à hiperatividade do eixo HHA, caracterizada por um aumento nas concentrações plasmáticas de cortisol.

1.2.2. Marcadores Biológicos do Estresse

Tendo em vista, que estímulos estressantes desencadeiam uma resposta do organismo caracterizada pelo aumento da concentração plasmática de cortisol, o índice de estresse pode ser avaliado por meio da medida desta concentração. Esta vem sendo utilizada por inúmeros grupos de pesquisa como valioso índice endocrinológico da intensidade de estresse físico ou psicológico (KIRSCHBAUM *et al*., 1995; BIONDI, 1999).

Entretanto, a coleta de sangue para análises da concentração plasmática de cortisol como marcador biológico de estresse pode ser um agente estressor adicional, além de ser

inviável em determinadas situações. Assim, a determinação de marcadores biológicos de estresse na saliva é um método alternativo que apresenta vantagens, pois não é invasivo, não causa estresse e a coleta das amostras pode ser feita pela própria pessoa, em qualquer lugar. Por ser inócua e indolor, favorece a colaboração de voluntários e permite a coleta de material em diversas situações da vida diária.

A concentração salivar de cortisol é diretamente proporcional à concentração da fração livre, biologicamente ativa, refletindo cerca de 5 a 10% da concentração do hormônio no plasma (VINING & MCGINLEY, 1987), e é independente do fluxo salivar (KAHN *et al*., 1988; KIRSCHBAUM & HELLHAMMER, 1994; DUCLOS *et al.,* 1998). Além disso, medidas da concentração total de cortisol no plasma podem ser enganosas quando existem variações de globulina ligadora de cortisol (CBG), devidas ao uso de medicação coincidente, gravidez ou alterações congênitas na CBG. O cortisol salivar é menos afetado por alterações na CBG, uma vez que representa o componente livre do cortisol do plasma. Além disso, o hormônio permanece estável na saliva por vários dias e, por isso tem sido usado com grande confiabilidade na investigação de alterações no eixo HHA (BAUER *et al*., 2000; WUST, 2000), durante estresse crônico ou agudo (CLOW, 2004; GARCIA *et al*., 2006).

O grupo de pesquisa no qual este trabalho se insere, desenvolveu considerável experiência na utilização da concentração salivar de cortisol como indicativo biológico do índice de estresse tendo sido um dos pioneiros no uso desta técnica no Brasil (PETRELLUZZI, 2005; ROLIM, 2007; PETRELLUZI *et al*., 2007).

1.2.3. Estresse e Marcadores Inflamatórios

Um dos mecanismos pelo qual o estresse está relacionado com diferentes doenças pode residir no efeito modulador do cortisol sobre o sistema imunológico, e sobre outros sistemas orgânicos, inclusive o nervoso (KHOSRAVIANI, 1996; VEDHARA *et al*., 1999;

CHROUSOS, 1995; SAPOLSKY *et al*., 2002; LUPIEN, 2002). A ação imunomoduladora do cortisol está diretamente associada a sua interação com as citocinas, principalmente as citocinas inflamatórias.

As citocinas são substâncias protéicas sintetizadas e liberadas por diferentes tipos celulares, mas principalmente por células do sistema imunológico. Atuam na sinalização intercelular, de modo a integrar processos biológicos e promover a modulação do sistema imunológico frente a processos infecciosos e inflamatórios. Além disso, algumas citocinas participam efetivamente da integração dos sistemas nervoso periférico e central, endócrino e imunológico, onde estimulam o crescimento e a diferenciação celular (GABAY, 1999; CANNON, 2000; PAPANICOLAU, 2000; MARQUES, 2007). Alguns estudos indicam que citocinas são sintetizadas por células gliais na ausência de inflamação local, exercendo assim papel fisiológico no controle neuroendócrino (LICINIO, 1999).

A sinalização exercida pelas citocinas é similar à sinalização hormonal, agindo sobre receptores específicos de células alvo, de modo autócrino, parácrino e endócrino. A concentração plasmática de citocinas é baixa, isto é, na faixa de picomolar (pM). Esta pode aumentar diante de situações de trauma, infecção e estresse.

A principal classe de citocinas que age sobre o sistema imunológico é formada pelas linfocinas ou monocinas, as quais são secretadas por linfócitos e/ou monócitos/macrófagos. Essa classe de citocinas controla as respostas imunológica e inflamatória, coordenando processos contra infecção ou injúrias, e inclui as interleucinas, os fatores de necrose tumoral e os interferons (CORWIN, 2000).

As citocinas podem ser classificadas com base em seu efeito sobre a resposta inflamatória, podendo ser pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. As citocinas anti-inflamatórias (interleucina 4, IL-4; interleucina 10, IL-10; interleucina-13, IL-13 e o fator de crescimento transformador beta, TGF-β) exercem seu efeito pela inibição da resposta

inflamatória, suprimindo, por exemplo, a síntese de citocinas inflamatórias. A IL-6 tem ação pleiotrópica, participa tanto de processos inflamatórios, quanto de processos antiinflamatórios. Sua ação antiinflamatória reside no fato de exercer efeito *feedback* negativo sobre a secreção de IL-1 e TNF-α, as quais são exclusivamente inflamatórias, pois são necessárias ao processo de inflamação. A reação inflamatória é acionada em tecidos periféricos e centrais, por ações específicas, como processos de quimiotaxia e controle de síntese ou inibição de moléculas protéicas e neurotransmissoras (KUBY, 1997; CZERMAK, 1998; DANTZER, 1999; WATKINS, 1999).

As principais ações inflamatórias da IL-6 incluem o controle da síntese de anticorpos, a maturação de linfócitos B e a síntese de proteínas hepáticas da fase inflamatória aguda (GABAY & KUSHNER, 1999). Além desta função inflamatória, esta interleucina participa de importantes processos endócrinos e metabólicos (PAPANICOLAU, 2000). Um de seus principais efeitos fisiológicos é a ativação do eixo HHA, induzindo o aumento da secreção de glicocorticóides (MASTORASKOS, 1993; WILDER, 1995; TURNBUL, 1999).

O TNF, denominado desta maneira por sua reconhecida capacidade de regredir alguns tumores *in vitro* (WAJANT *et al*., 1999), apresenta-se em dois tipos: TNF-α e TNF-β, ambos são secretados por macrófagos ativados e por linfócitos T. O TNF-α controla a expressão de proteínas imunorregulatórias e induz a síntese de IL-1 e IL-6, favorecendo o aumento da resposta celular nos processos de infecção e inflamação (CORWIN, 2000).

Além do TNF-α e da IL-6, a proteína C reativa (PCR) também participa da regulação de processos inflamatórios. A PCR integra o grupo das proteínas hepáticas de fase aguda, que também é composto por anti-proteases, proteínas complemento, fibrinogênio e soro amilóide (DINARELLO, 1999; CANON, 2000). O papel destas proteínas de fase aguda é auxiliar os leucócitos no combate de patógenos e na neutralização de suas toxinas, por meio da ativação

de fatores e processos inflamatórios, tais como, sistema complemento, fator tecidual, opsonização e infiltração linfocitária (VIGUSHIN *et al*., 1993; FERRANTI *et al*., 2002).

Na maior parte das doenças cardiovasculares, inclusive processos ateroscleróticos e isquêmicos; e em estágios agudos de inflamação sistêmica, há um aumento significativo da concentração sérica de PCR. Dessa forma, a mesma vem sendo utilizada como marcador inflamatório preditivo para tais doenças (PASCERI *et al*., 2000; RIDKER *et al*., 2000).

Apesar do caráter benéfico da ação das citocinas no controle da resposta inflamatória, o descontrole ou a falha na sinalização desses elementos estão envolvidos na etiologia de muitas doenças, que incluem septicemia, câncer, doenças auto-imunes, cardiovasculares, respiratórias, neuro-degenerativas e transtornos mentais (FERRUCCI, 1999; SUFFREDINI *et al*., 1999; KIECOLT-GLASER *et al*., 2002; MARQUES, 2007). É crescente o número de estudos que demonstram associações significativas entre o aumento da concentração do TNF-α e da IL-6, com as mais diferentes doenças (MAES, 1997; PAPANICOLAOU, 1998; HADDY, 2005). Essas associações embasam a hipótese do uso do TNF-α e da IL-6 como marcadores do risco de morbidade e mortalidade (RIDKER, 2000; GRUENEWALD, 2006).

É possível que essa seja a via pela qual o estresse esteja associado a inúmeras doenças, visto que o estresse psicossocial crônico pode modular tanto o TNF-α como a IL-6, de modo a aumentar a expressão destas citocinas em estruturas cerebrais (MAES *et al*., 1998; NGUYEN, 1998; BARTOLOMUCCI *et al*., 2003).

As citocinas inflamatórias, IL-6 e TNF-α, são potentes ativadores da síntese e secreção de CRH no núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN). Uma vez liberado, o CRH causa aumento da secreção de ACTH pela adenohipófise, o qual estimula a secreção de cortisol pelo córtex da adrenal. O cortisol, por sua vez, exerce *feedback* negativo sobre a síntese de citocinas pró-inflamatórias, de forma mais eficaz sobre o TNF-α do que sobre a IL-6. Tanto a IL-6 quanto o cortisol estimulam a síntese hepática de PCR (O´CONNOR, 2000;

BARTOLOMUCCI, 2003; RAISON, 2006). Todo esse mecanismo de interação, possivelmente influenciado por fatores ainda não elucidados, pode constituir o ponto de ligação entre estresse e morbidade psiquiátrica.

A relação entre citocinas inflamatórias e morbidade psiquiátrica ainda não é clara. Entretanto, muitos trabalhos evidenciam o aumento da concentração plasmática de IL-6, TNF-α e PCR em indivíduos acometidos por transtornos mentais, principalmente depressão (LANQUILLON *et al*., 2000; TIEMEIER *et al*., 2003; ALESCI *et al*., 2005).

1.3. Estresse, Morbidade Psiquiátrica e Status Socioeconômico.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS; 2003), o status socioeconômico (SSE) é um importante determinante na saúde da população, uma vez que pessoas de menor condição social estão mais propensas ao surgimento de doenças e tem menor expectativa de vida do que pessoas de maior status socioeconômico (BRUNNER, 1997). As doenças relacionadas ao SSE não são apenas de ordem física, mas uma parcela significativa dessas doenças é caracterizada por transtornos mentais. Os altos índices de morbidade e mortalidade em populações de baixo SSE não são devidos apenas a aspectos de infra-estrutura e saneamento, mas estão principalmente relacionados a fatores psicossociais (ADLER, 1994; TAYLOR, 1997, MARMOT, 2003) .

A relação entre status socioeconômico e a morbidade e mortalidade está muito bem documentada na literatura científica, em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil e outros da América Latina, são poucos os estudos que avaliam essa relação (CANINO *et al*., 1987; ALMEIDA-FILHO *et al*., 1997; ARAYA *et al*., 2003). Dessa forma, ainda não está claro se e como fatores socioeconômicos estão associados à prevalência de distúrbios mentais, em países em desenvolvimento, onde as diferenças se

acentuam e a cultura pode exercer influência sobre variáveis socioeconômicas (ARAYA *et al*., 2003).

Embora nos últimos dez anos tenha ocorrido melhora na condição social da população brasileira, os dados socioeconômicos mais recentes analisados em todo o país apontam que 33% da população é considerada pobre, ou seja, possui renda mensal *per capita* de até meio salário mínimo; e 8% da população é considerada indigente, vivendo com renda mensal *per capita* de até um quarto do salário mínimo. A soma da população pobre com a indigente perfaz um total de 41%. Esta porcentagem poderia ser maior se a classificação de pobres e indigentes seguisse a recomendação do Banco Mundial, de US$ 2,00 por dia para pobres e US$1,00 por dia para indigentes (PNAD-IBGE, 2004; ROCHA, 2006). Esses números refletem a parcela da população brasileira sujeita às condições socioeconômicas que predispõem o indivíduo a estressores psicossocias e, conseqüentemente, ao surgimento de transtornos mentais.

Segundo estimativas divulgadas no relatório mundial sobre saúde (OMS, 2001), uma em cada quatro famílias tem um membro que sofre de transtornos mentais e comportamentais.

Os principais estudos psiquiátricos populacionais demonstram que dentre os tipos existentes de morbidade psiquiátrica, 90% são constituídos de distúrbios não psicóticos, também denominados de transtornos mentais comuns (TMC), os quais se caracterizam por distúrbios como depressão e ansiedade, além de uma série de queixas inespecíficas e somáticas (COUTINHO, 1995; GOLBERG, 1992; LEWIS *et al*., 1992; MARI, 1993). A prevalência destes transtornos mentais não psicóticos varia de 7% a 26% na população geral. Estes transtornos contribuem para um terço dos dias perdidos no trabalho por doença e um quinto de todas as consultas de atenção primária (BHRUGRA, 1993; COUTINHO, 1995). Esses transtornos comprometem o cotidiano das pessoas no relacionamento social, seja na família, no trabalho ou na comunidade.

A depressão, um dos TMC mais prevalentes, pode ser classificada em leve, moderada ou grave, de forma que a depressão grave é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, e está em quarto lugar entre as 10 principais causas da carga patológica mundial. Se as projeções da OMS se confirmarem, a depressão ocupará o segundo lugar nesta escala nos próximos 20 anos (MURAY, 1997). E mais, entre todas as causas de morbidade de todas as enfermidades no planeta, 12,5% cabem aos transtornos mentais, cifra superior àquela das doenças cardiovasculares. Os transtornos mentais correspondem a 30% de todas as incapacidades por anos de vida vividos com uma incapacidade (OMS, 2001).

Em 2006, a OMS e a Associação Internacional para a Prevenção do Suicídio (AIPS) apontaram que o fator que mais predispõe ao suicídio é a depressão, dentre outros que incluem fatores socioeconômicos. Ainda segundo a OMS (2007), cerca de 3.000 pessoas por dia cometem suicídio no mundo, o que significa que a cada 30 segundos uma pessoa se mata. A OMS estima que a maioria dos mais de 1,1 milhão de suicídios a cada ano poderia ser prevista e evitada, graças, por exemplo, ao diagnóstico e tratamento de TMC.

Em seus relatórios a OMS (2001) garante que o impacto econômico dos transtornos mentais é altamente significativo na economia mundial. Estudos conduzidos nos Estados Unidos estimaram o custo econômico agregado dos transtornos mentais em 2,5% do produto interno bruto (PIB) (RICE *et al*.,1990). A saúde mental está ligada à saúde física, produtividade econômica, emprego e a outros tópicos relacionados ao desenvolvimento econômico e social.

A relação do estresse com os TMC têm sido foco de diversos estudos. Alguns abordam a relação epidemiológica dos TMC e do estresse, outros realizam uma abordagem molecular, analisando as alterações neuroendócrinas e imunológicas, que incluem o eixo HHA e o perfil de citocinas em portadores de TMC e sujeitos em situações de estresse (NEMEROFF, 1996; ANISMAN *et al*, 2002; STRICKLAND, 2002).

Nos estudos epidemiológicos de morbidade psiquiátrica, os eventos de vida estressores (EVE) são abordados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de TMC (BROWN & HARRIS, 1989; KENDLER *et al*., 1999). Os EVE constituem situações comuns que ocorrem no decorrer da vida que podem desencadear o estresse. Os EVE podem ser classificados em dependentes e independentes. Os dependentes apresentam participação do sujeito, dependem de como o sujeito se coloca nas relações interpessoais, ou como se relaciona com o meio, onde seu comportamento provoca situações desfavoráveis para si mesmo. Os eventos independentes são aqueles que estão além do controle do sujeito, independentemente de sua participação, sendo inevitáveis como, por exemplo, morte de um familiar. Mudanças importantes na vida, como perder um emprego, finalizar um relacionamento, sofrer um acidente, sofrer alguma agressão, podem gerar respostas de estresse nos indivíduos a elas expostos. Avaliar a ocorrência desses eventos pode ser uma forma de entender o impacto que os mesmos provocam, e quais as conseqüências para o indivíduo (LOPES, 2003).

Pesquisas demonstram que os índices de estresse, assim como as prevalências de morbidade psiquiátrica,está aumentando nas populações de todos os países. Contudo, no Brasil, não há levantamentos populacionais suficientes para a avaliação da dimensão do problema, sendo importante o desenvolvimento e a validação de métodos que possam avaliar e identificar grupos de risco para intervenções preventivas e/ou curativas relacionadas ao estresse psicossocial. Além disso, apesar do crescimento socioeconômico, alguns estudos revelam um crescente número de regiões consideradas “bolsões” de pobreza, que incluem favelas e regiões sem infra-estrutura, nas quais a população encontra os mais adversos estressores psicossociais. Estes indivíduos representam uma parcela significativa dos gastos em saúde pública, seja diretamente pelos TMC, ou por doenças a eles relacionados.

Tendo em vista a necessidade de avaliar e classificar tanto o estresse psicossocial, como os TMC, a fim de relacioná-los à sua origem, bem como verificar sua influência sobre o organismo, foram desenvolvidos vários métodos de avaliação. Questionários e entrevistas foram validados para avaliar ansiedade, depressão, sinais e sintomas de estresse, resultando em escalas de eventos estressantes, os quais são amplamente utilizados como indicadores da condição de estresse e distúrbios mentais (LEWIS, 1992; LIPP, 2001; ARAYA *et al*., 2001; FREITAS *et al*., 2002; LOPES, 2003).

A associação entre o baixo status socioeconômico e a prevalência aumentada de morbidades físicas e mentais, pode ter como base os mecanismos psicobiológicos pelos quais a exposição exacerbada a estressores psicossociais, ativariam a resposta de estresse, e esta, modulada pela interação dos sistemas nervoso, endócrino e imunológico, constituiria uma das vias pelas quais o ambiente psicossocial promove alterações na homeostase, podendo levar ao surgimento de doenças. Nessa abordagem é importante o uso de análises amplas e integrativas, que possibilitem entender os mecanismos de cada sistema, não apenas enquanto célula, tecido ou órgão, mas como indivíduo inserido e sujeito às influências de determinado meio físico e social.

Nessa perspectiva, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de estresse, morbidade psiquiátrica, caracterizados principalmente pela ansiedade e depressão, em indivíduos de baixo status socioeconômico; e verificar se podem ser estabelecidas correlações entre componentes da interação neuroimunoendócrina, IL-6 e TNF-α, PCR e cortisol, com a prevalência de estresse e morbidade psiquiátrica.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de estresse, morbidade psiquiátrica, ansiedade e depressão em indivíduos de baixo status socioeconômico, e verificar se podem ser estabelecidas associações entre concentração salivar de cortisol, e concentração sérica de IL-6, TNF-α e PCR com a prevalência de estresse, ansiedade e/ou depressão.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a existência e os índices de estresse, ansiedade e depressão em indivíduos de baixo status socioeconômico.
- Identificar a existência de morbidade psiquiátrica não psicótica nos indivíduos estudados.
- Verificar a prevalência e os tipos de eventos de vida estressores.
- Verificar a relação entre o índice de estresse percebido e a concentração salivar de cortisol.
- Avaliar e correlacionar concentrações séricas de IL-6, TNF-α, PCR e cortisol salivar, com estresse, ansiedade e depressão.
- Correlacionar as concentrações séricas de TNF-α e IL-6 com as concentrações sérica de PCR e salivar de cortisol.
- Avaliar aspectos comportamentais de risco, tais como tabagismo, etilismo, hábitos de sono e prática de atividade física; e verificar se existe correlação entre estes comportamentos e as concentrações séricas de IL-6, TNF-α e PCR e a concentração salivar de cortisol.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1. Tipo, população e local de estudo

O estudo, do tipo transversal, foi realizado em 65 indivíduos voluntários, do sexo masculino, na faixa etária de 20 a 56 anos, classificados como indivíduos de baixo status socioeconômico, residentes nas favelas localizadas nos bairros São Quirino, Shallon III e GLEBA-B, todas componentes dos considerados bolsões de pobreza da cidade de Campinas-SP.

Com o objetivo de apresentar e convidar os indivíduos à pesquisa, foram realizadas visitas domiciliares, inicialmente acompanhadas pelos agentes comunitários de saúde da unidade de saúde da comunidade. No decorrer destas visitas, diante da aceitação, e de acordo com a disponibilidade do indivíduo, foram agendados dias e horários para realização das entrevistas e posterior coleta de amostras sangüíneas e salivares.

3.2. Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, sob o protocolo número 558 / 2004.

Todos os voluntários foram informados e esclarecidos sobre o estudo, sendo instruídos a lerem e/ou tirarem suas dúvidas com o pesquisador antes de assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

3.3. Critérios de Inclusão/Exclusão

Foram inclusos no grupo de estudo, os indivíduos:

- do sexo masculino, para evitar alterações hormonais e psicológicas associadas ao ciclo menstrual que ocorrem em mulheres;
- que declararam não utilizar medicação que alterasse as concentrações plasmáticas de citocinas, cortisol e PCR, como anti-inflamatórios e outros.

- de baixo status socioeconômico, de acordo com questionário socioeconômico.
- que se auto declararam saudáveis, não apresentando nenhuma doença crônica diagnosticada, ou episódio de doença no prazo anterior a 1 mês da coleta dos dados.

Foram incluídos no estudo somente os que atenderam aos critérios de inclusão e que aceitaram participar após terem lido, entendido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4. Avaliação Sócio-econômica

Para determinar o status socioeconômico foi utilizado um questionário estruturado para avaliar classe social (anexo 2), de acordo com renda familiar e status de escolaridade; além de informações relativas à composição familiar, tipo e características de moradia e situação ocupacional. O questionário aplicado segue padrões de classificação sócio-econômica estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Ainda, de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), os indivíduos foram classificados dentro do critério de classificação econômica Brasil (CCEB) que, baseando-se na posse de itens, grau de instrução do chefe de família e na renda familiar, classifica a população em 7 diferentes classes econômicas: A1, A2, B1, B2, C, D e E (ABEP, 2003).

3.5. Avaliações Psicométricas

3.5.1. Morbidade Psiquiátrica

Para a avaliação de morbidade psiquiátrica, foi aplicada a Entrevista Clínica Estruturada – edição revisada (CIS-R) (LEWIS *et al*, 1992; ARAYA *et al*, 2001), que avalia transtornos psiquiátricos não psicóticos. Esta é composta de 14 seções, as quais avaliam:

ansiedade, depressão, idéias depressivas, sintomas somáticos, fadiga, irritabilidade, preocupações com o funcionamento corporal, compulsões, fobias, pânico, preocupações, obsessões, concentração e alterações de sono. Em cada seção, duas questões introdutórias verificam a ocorrência de sintomas durante a última semana. Em caso afirmativo, a freqüência, a intensidade, a persistência e o grau de incômodo ocasionado pelo sintoma passam a ser avaliados. Ainda em cada seção, o indivíduo pode somar um total de 4 pontos, sendo que acima de 2 pontos é diagnosticado com o sintoma avaliado. Na avaliação final de morbidade psiquiátrica, somam-se os pontos alcançados em cada uma das 14 seções, obtendo-se uma pontuação final, de forma que pontuação maior ou igual a 12 define um "caso" de morbidade psiquiátrica, correspondendo ao limite a partir do qual o indivíduo exigiria atenção específica para cuidados médicos psiquiátricos (LEWIS, 1992; BOTEGA *et al*., 1994; FREITAS *et al*., 2002).

3.5.2. Depressão e Ansiedade

Como instrumento para verificar a prevalência de ansiedade e depressão nos indivíduos avaliados foi utilizada a "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HAD) (anexo 3), que contém 14 questões do tipo múltipla escolha, compondo-se de duas sub-escalas, para ansiedade (HAD-A) e depressão (HAD-D), com sete itens cada, de forma que a pontuação global em cada sub-escala varia de 0 a 21 (ZIGMOND *et al*., 1983). A determinação de "caso" de ansiedade e/ou depressão ocorreu quando a pontuação nas sub-escalas de ansiedade e/ou depressão foi igual ou superior a 8 (BOTEGA *et al*., 1995; FREITAS *et al*., 2002).

3.5.3. Estresse Percebido

Em conjunto com o CIS-R e a HAD foi aplicado o questionário de estresse percebido (QEP) (anexo 4), o qual foi desenvolvido para avaliação de estresse em pesquisas

psicossomáticas clínicas, caracterizado por ter boa aplicabilidade, validade e confiabilidade (LEVENSTEIN, 1993; SANZ-CARRILLO, 2002; FLIEGE, 2005; PETRELLUZI, 2005; PETRELLUZI *et al*., 2007).

Este questionário é composto por 30 itens relacionados à aceitação social (itens 5, 6, 12, 17, 19, 20, 24), sobrecarga (itens: 2, 4, 11, 18), irritabilidade, tensão e fadiga (itens: 1, 3, 8, 10, 14, 15, 16, 26, 27, 30), energia, alegria (itens: 1, 13, 21, 25, 29), medo, ansiedade (itens: 22, 28) e realização, satisfação pessoal (itens: 7, 9, 23). Nele, a pessoa deve indicar com que freqüência [quase nunca (1), às vezes (2), freqüentemente (3), quase sempre (4)], cada item se aplica à sua vida no último ano.

Os itens 1, 7, 10, 13, 17, 21, 25 e 29 apresentam correlação negativa com o índice do questionário e suas pontuações são contadas em ordem inversa, apesar de serem apresentados da mesma maneira que os outros itens (visando não influenciar a escolha das respostas).

Ao final da avaliação obtém-se um índice de estresse percebido (IEP), calculado pela equação: [(pontuação total - 30) / 90].

Considera-se que a intensidade de estresse percebido é diretamente proporcional ao índice assim obtido, o qual varia de 0 a 1.

3.5.4. Eventos de Vida Estressores

Para análise da existência e prevalência de eventos de vida estressores (EVE) foi utilizado um questionário constituído de perguntas fechadas, com respostas dicotômicas (sim *vs.* não) cobrindo os seguintes aspectos: episódio grave de doença; falecimento de parentes próximos, problemas financeiros mais graves que os habituais; agressão física; separação/divórcio; internação hospitalar decorrente de doenças ou acidente; mudança forçada de moradia; e assalto ou roubo (anexo 5). O período de referência para ocorrência dos eventos foi de 12 meses anteriores ao momento da entrevista (LOPES *et al*., 2003).

3.6. Variáveis Adicionais

Foi aplicado um questionário para avaliar variáveis pessoais, como etilismo, tabagismo, prática de atividade esportiva, horas de sono, uso de medicamentos e antecedentes médicos familiares (anexo 6). A variável tabagismo foi avaliada quanto ao hábito de fumar e o tempo de tabagismo. A variável etilismo foi avaliada quanto ao hábito de ingerir bebidas alcoólicas, o tipo de bebida, fermentado ou destilado, e ainda o volume mensal ingerido. Quanto à atividade física foram considerados ativos os indivíduos que praticavam pelo menos uma hora de atividade física, duas vezes por semana. Os indivíduos também foram avaliados quanto às medidas antropométricas e pressão arterial. As variáveis antropométricas avaliadas foram o peso corporal (em Kg) e a estatura (em m), de forma a permitir o cálculo do índice de massa corporal (IMC) (em Kg/m^2). O peso foi determinado em balança mecânica com divisão de 100g, com o paciente vestindo roupas leves e sem sapatos. Para a medida da altura foi utilizado estadiômetro portátil com divisão de 1 mm. A pressão arterial foi avaliada por esfigmomanometria.

3.7. Coleta Sangüínea e Salivar

O horário de coleta referente às amostras sanguíneas variou entre 5:30 h e 9:00 h, e foram realizadas em apenas um momento, no mesmo dia da coleta salivar.

Após jejum de 8-12 horas, foram coletados 15 ml de sangue de cada indivíduo através de punção venosa, em tubos *vaccuntainer* secos. Os tubos foram acondicionados em banho de gelo até chegaram ao laboratório, onde foram centrifugados a 3600 rpm, 4ºC, por 15 minutos; em seguida, cada amostra sérica foi separada em alíquotas e armazenada em tubos apropriados, sendo congelada à -20ºC, e posteriormente a -80ºC, em *freezer*.

Os indivíduos foram orientados a coletar cinco amostras de saliva, sendo que as mesmas deveriam ser coletadas no dia posterior à entrevista clínica, e nos seguintes

momentos: ao acordar (tempo 0), trinta minutos depois de acordar (tempo 30), 60 minutos depois de acordar (tempo 60), 12:00 h e 20:00 h, todas no mesmo dia. Para a coleta foram utilizados tubos salivettes® (Sardstedt, Nümbrecht, Alemanha), próprios para coleta de saliva através de um rolete de algodão contido no tubo.

Para evitar possíveis alterações nos resultados de cortisol salivar, os indivíduos foram orientados a não fumar, não ingerir alimentos e não escovar os dentes, pelo menos 30 minutos antes de cada coleta, além de anotarem rigorosamente os horários de cada coleta.

Após a coleta salivar, as amostras foram mantidas em geladeira (4^{o}C) até serem encaminhadas ao laboratório, onde foram centrifugadas a 4500 rpm, 4ºC, por 10 minutos, sendo posteriormente distribuídas em tubos apropriados e armazenadas em *freezer à* -20 ºC, até o dia da análise da concentração salivar de cortisol.

3.8. Exames Laboratoriais

- TNF-α e IL-6: no dia do experimento as amostras de soro foram descongeladas antes de serem submetidas à análise por ensaios imunoenzimáticos (ELISA), em duplicata, utilizando kits específicos de alta sensibilidade (Quantikine, R&D System, Minneapolis, EUA), com sensibilidade média de 0,039 pg/mL para IL-6 e 0,12 pg/mL para TNF-α. A leitura foi feita em leitor de Elisa em comprimento de onda de 490 nm (M680, Bio-rad, Hercules, Califórnia, EUA).
- PCR: as concentrações séricas de PCR foram determinadas por ELISA, em duplicata, utilizando kits específicos de alta sensibilidade para determinação em soro humano (Active, DSL Inc., Webster, Texas, EUA). A leitura foi feita em leitor de Elisa em comprimento de onda de 490 nm (M680, Bio-rad, Hercules, Califórnia, EUA).
- Cortisol salivar: no dia do experimento as amostras de saliva foram descongeladas e analisadas por ELISA, em duplicata, utilizando *kits* específicos (Diagnostic Systems

Laboratories, DSL, Webster, Texas, EUA) de alta sensibilidade. A leitura foi realizada em leitor de Elisa em comprimento de onda de 490 nm (M680, Bio-rad, Hercules, Califonia, EUA).

3.9. Análise Estatística

Os resultados são apresentados como médias seguidas do erro padrão da média (EPM). Para comparar os grupos categóricos ou analisar a associação entre variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5 indivíduos). Para comparação dos valores entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para analisar a correlação entre variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para analisar a evolução dos valores de cortisol entre os três primeiros tempos de coleta foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, com transformação logarítmica dos valores devido à ausência de distribuição Normal. A área sob a curva do cortisol foi calculada pelo método trapezóide (MATTHEWS, 1990).

A significância adotada para os testes estatísticos foi de 5% ($p<0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra segundo idade, escolaridade, renda mensal familiar e *per capita*

A média da idade da amostra avaliada (n=65) foi de 37,28 ± 1,29 anos, variando de 20 a 56 anos. A renda familiar mensal, variando de R$180,00 a R$2.500,00, teve como média o valor de R$ 683,35 ± 59,78. Entretanto, como medida menos distorcida de renda real, trabalharemos com a renda *per capita*, dividindo a renda familiar total pelo número de pessoas residentes no domicílio. Assim, em nossa amostra, a renda *per capita* variou de R$42,92 a R$ 600,00, com média de R$ 189,35 ± 14,55. Em relação à situação ocupacional, 58,46% dos indivíduos se encontravam desempregados, sem emprego fixo e registro em carteira. Ainda, de acordo com o critério de classificação de classes econômicas no Brasil (ABEP, 2006), a amostra está classificada dentro das classes econômicas D e E (Tabela 1). Na tabela 2, encontram-se as freqüências absoluta e relativa da idade, etnia e das principais características sócio-econômicas consideradas, renda *per capita* e escolaridade.

Tabela 1. Variáveis sócio-econômicas de indivíduos do sexo masculino (N=65) classificados como pertencentes às classes D e E.

	Renda Familiar (R$)	**Renda *per capita* (R$)**	**Escolaridade (Série / Ensino Fundamental)**	**Situação Ocupacional**	
				Empregados	**Desempregados**
Média ± epm[a]	683,35 ± 59,78	189,35 ± 14,55	4,00 ± 0,35	41,5%	58,5%

a – os dados são médias seguidas do erro padrão da média (epm).

Tabela 2. Freqüência da idade, etnia, escolaridade e renda *per capita* de indivíduos do sexo masculino (N=65) classificados como pertencentes às classes D e E.

IDADE			**RENDA PER CAPITA (R$)**		
Idade[a]	Frequência[b]	Percentual[c]	Renda	Frequência[b]	Percentual[c]
20-29	18	27,7	≤100	20	30,8
30-39	20	30,8	101 -169	12	18,5
40-49	16	24,6	170-232	16	24,6
≥50	11	16,9	≥ 233	17	26,2
ESCOLARIDADE[a]			**ETNIA**		
Escol[d]	Freqüência[b]	Percentual[c]	Etnia	Frequência[b]	Percentual[c]
0	10	15,4	Caucasóide	43	63,1
1-4	26	40,0	Negróide	24	36,9
5-8	26	40,0			
>8	03	4,6			

[a] idade em anos; [b] número de indivíduos; [c] freqüência percentual; [d] escolaridade foi expressa em número de anos de escola frequentados

4.2. Variáveis Psicobiológicas

- **Perfil sintomatológico de morbidade psiquiátrica não psicótica**

Dentre os sintomas psiquiátricos avaliados em cada uma das 14 seções da CIS-R, foram considerados "casos" aqueles nos quais se obteve pontuação maior ou igual a 2. Deste modo, os sintomas psiquiátricos com maior prevalência foram obsessões (53,9%) e preocupações (52,3%), enquanto os menos prevalentes foram fobias (3,1%), preocupação com o funcionamento corporal (15,4%) e compulsões (9,2%). A figura 1 apresenta a prevalência dos 14 sintomas psiquiátricos avaliados na CIS-R.

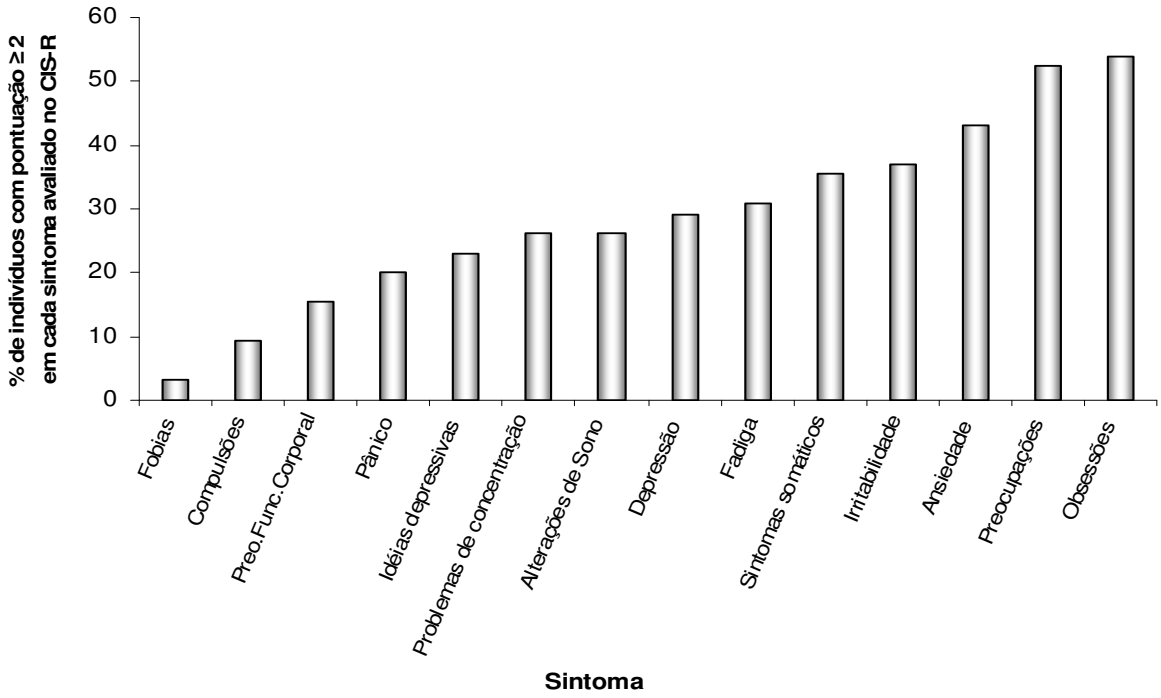


Figura 1. Prevalência dos sintomas psiquiátricos, com pontuação ≥ a 2 avaliados na CIS-R, de indivíduos do sexo masculino (N=65) classificados como pertencentes às classes D e E.

- **Prevalência de transtornos mentais comuns (TMC)**

A prevalência total de indivíduos que atingiram pontuação maior ou igual a 12 no CIS-R, considerados "casos" psiquiátricos, foi de 46,2% , como mostra a figura 2. A pontuação média na CIS-R foi de 13,1 ± 1,52, com intervalo de variação entre 0 e 39 pontos. A figura 3 apresenta a freqüência relativa de indivíduos de acordo com a distribuição dos pontos da CIS-R.

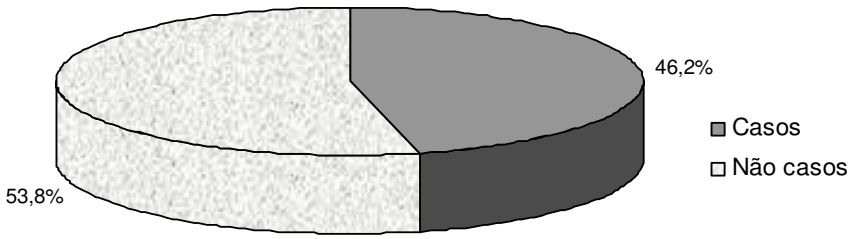


Figura 2. Prevalência de "casos" psiquiátricos em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65).

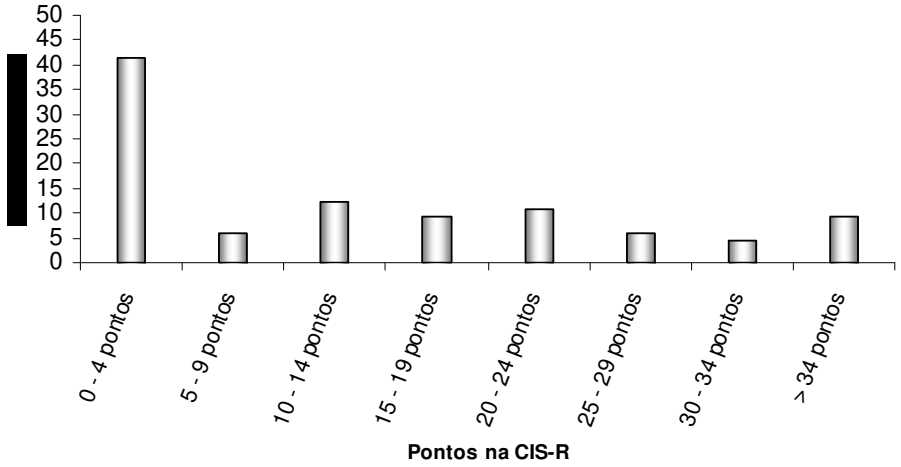


Figura 3. Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, distribuídos conforme pontuação na CIS-R (N=65).

- **Prevalência de Ansiedade e Depressão**

Utilizando a HAD como instrumento específico para verificar a prevalência de ansiedade e depressão, verificou-se que 56,9% dos indivíduos apresentaram transtornos de humor (ansiedade e/ou depressão) clinicamente significativos. Desses, 29,2% apresentaram ansiedade e depressão conjuntamente, enquanto 23,1% apenas ansiedade e 4,6% apenas depressão (Figura 4).

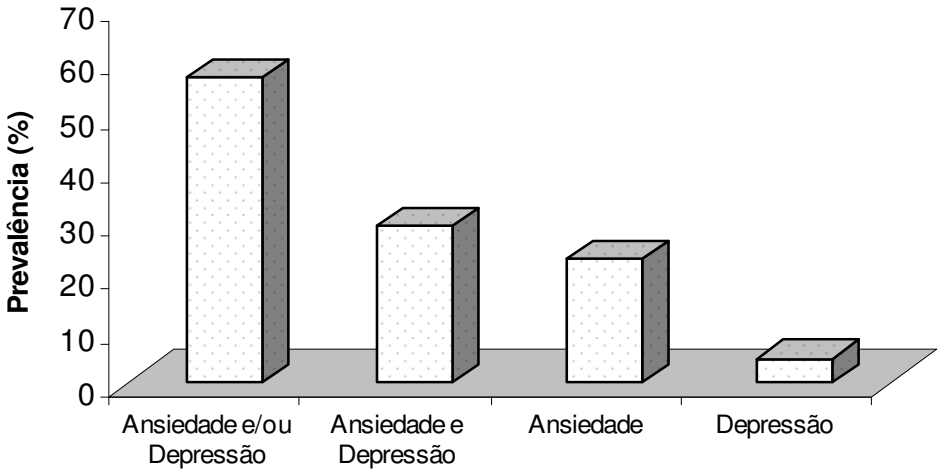


Figura 4. Prevalência conjunta e isolada de ansiedade e depressão em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E. (N=65).

A figura 5 mostra a prevalência de indivíduos considerados "casos" na sub-escala para ansiedade, ou seja, 52,3%, independentemente da presença de depressão. Enquanto a prevalência de depressão foi de 33,9%, independentemente da presença de ansiedade.

A pontuação média na sub-escala de ansiedade foi de 7,98 ± 0,52, variando de 0 a 18. A média de pontos na sub-escala de depressão foi de 6,31± 0,55, obtendo-se variação entre 0 e 18.

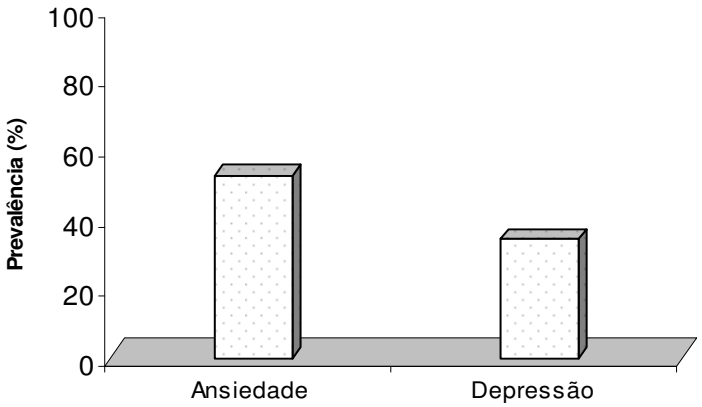


Figura 5. Prevalência de ansiedade e depressão, conforme critério da HAD, em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65).

- **Estresse Percebido**

A média do IEP obtida na amostra foi 0,39 ± 0,02, variando entre 0,11 e 0,74. Na figura 6 observa-se a distribuição dos indivíduos de acordo com os quartis dos índices de estresse percebido obtidos. Dentre os indivíduos avaliados, 27,7% apresentaram IEP entre 0,14 e 0,27; 21,5% entre 0,28 e 0,40; 18,5% entre 0,41 e 0,48 e 32,2% entre 0,49 e 0,74.

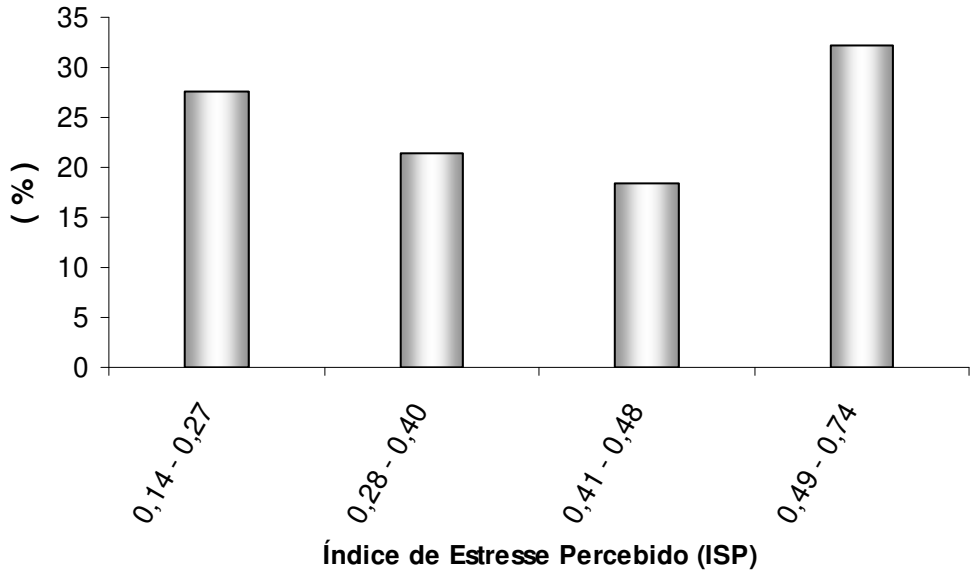


Figura 6. Distribuição dos indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, conforme índice de estresse percebido obtido, (N=65).

- **Prevalência de Eventos de Vida Estressores (EVE)**

Dentre os indivíduos entrevistados, 40,0% relataram algum tipo de evento de vida estressor, desses 23,1% relataram apenas um tipo, 13,9% relataram pelo menos 2 tipos conjuntamente, e 3,1% 3 tipos conjuntamente (Tabela 3).

O evento de vida estressor relatado com maior freqüência foi "problema financeiro mais grave que o habitual", com prevalência de 18,5%. Os demais eventos de vida estressores relatados apresentaram a seguinte freqüência: "episódio grave de doença", 9,2%; "internação hospitalar decorrente de doenças ou acidentes", 7,7%; "separação/divórcio" e " mudança forçada de moradia", 6,2%; " falecimento de parentes próximos" e "assalto ou roubo", 4,6%; "agressão física", 1,5%. (Figura 7).

Tabela 3. Freqüência de indivíduos conforme número de eventos estressantes de vida relatados (N=65).

Nº EVE	Freqüência[a]	Percentagem[b]
0	39	60,0
1	15	23,1
2	9	13,9
3	2	3.1

[a] número de indivíduos; [b] freqüência percentual

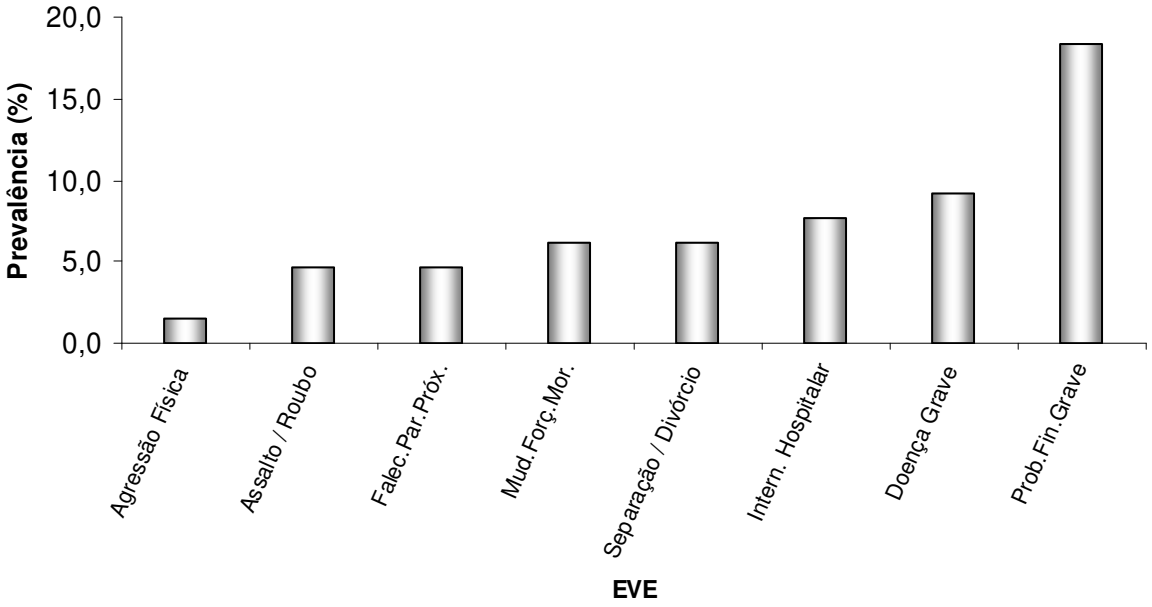


Figura 7. Prevalência de evento de vida estressor específico relatados pelos indivíduos do sexo masculino pertencentes às classes D e E.

4.3. Variáveis Adicionais (Comportamentais e Antropométricas)

- Índice de Massa Corporal (IMC), Pressão Arterial (PA), Horas de Sono, Atividade Física, Etilismo e Tabagismo.

O IMC médio dos indivíduos avaliados foi de 25,0 ± 0,47 Kg/m^2, variando entre 18,59 e 37,83 Kg/m^2. A tabela 4 mostra a freqüência de indivíduos conforme a distribuição do IMC, categorizada em grupos de pesos saudáveis (ABESO, 2006). A média da pressão arterial sistólica avaliada foi de 124,42 ± 1,54 mmHg, com variação entre 100,00 e 160,00 mmHg, a pressão arterial diastólica teve média de 80,45 ± 1,11 mmHg, com intervalo de variação entre

60,00 e 95,00. A tabela 5 mostra a freqüência de indivíduos conforme classificação diagnóstica de hipertensão arterial, de acordo com recomendação da associação brasileira de hipertensão (ABH, 2005).

Tabela 4. Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, conforme índice de massa corpórea (IMC), (N=65).

IMC	Categoria	Freqüência[a]	Percentagem
< 18,5	Abaixo do peso	0	0,0
18,5 - 24,9	Peso normal	31	47,6
25,0 - 29,9	Sobrepeso	28	43,1
30,0 - 34,5	Obesidade Grau I	4	6,2
>35,0	Obesidade Grau II	2	3,1

[a] número de indivíduos; [b] freqüência percentual

Tabela 5. Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, conforme diagnóstico de hipertensão arterial (SBH, 2005), (N=65).

PAD[a] (mmHg)	PAS[b] (mmHg)	Classificação Categoria	Freqüência[c]	Percentagem[d]
< 85	<130	Normal	35	53,8
85 - 89	130 - 139	Normal Limítrofe	12	18,5
90 - 99	140 - 159	Hipertensão Leve	17	26,2
100 – 109	>160	Hipertensão Moderada	1	1,5

[a] pressão arterial diastólica; [b] pressão arterial sistólica; [c]número de indivíduos; [d] freqüência percentual

O número médio de horas de sono (dormidas) foi de 6,98 ± 0,21 horas, com intervalo de variação entre 3 e 10 horas. A prevalência de indivíduos que praticavam atividade física, pelo menos 1 hora com freqüência de duas vezes por semana, foi de 13,9%, enquanto as prevalências de etilismo e tabagismo foram 67,7% e 56,9% respectivamente (Figura 8). O tempo médio de tabagismo foi de 17,55 ± 1,61 anos, variando de 0,2 a 30 anos. O volume médio ingerido de bebidas alcoólicas entre os etilistas foi de 15,0 ± 2,5 litros semanais, com

variação entre 0,10 e 60,0 litros. Todos os indivíduos etilistas relataram ingerir, de uma forma mista, ambos os tipos de bebidas alcoólicas, destilados e fermentados.

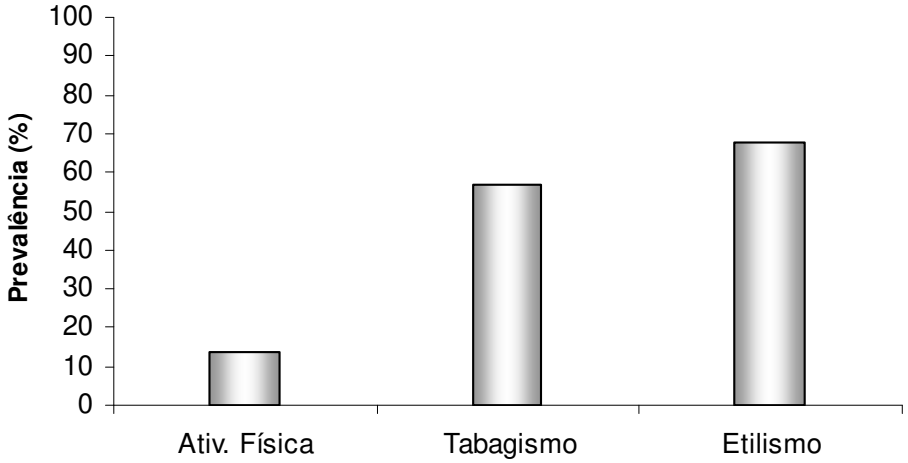


Figura 8. Prevalência de atividade física, tabagismo e etilismo entre indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65).

4.4. Comparações entre Morbidade Psiquiátrica e Demais Variáveis Analisadas.

De acordo com os resultados obtidos, utilizando-se a CIS-R como instrumento de *screening*, verifica-se associação significativa de "casos" de morbidade psiquiátrica com: ansiedade (χ^2= 26,37; GL=1; p<0,001), depressão (χ^2= 21,64; GL=1; p<0,001), presença e número de EVE (χ^2= 4,13; GL=1; p<0,042; Mann-Whitney; p<0,05), maior índice de estresse percebido (IEP) (Mann-Whitney; p<0,05), menor número de horas de sono (Mann-Whitney; p<0,05) e maior escolaridade (Mann-Whitney; p<0,05) . Não houve associação entre as demais variáveis e presença de morbidade psiquiátrica (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre morbidade psiquiátrica e principais variáveis analisadas em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65).

Variável	"Caso"		"Não caso"		P *
	Média± epm[a]	Freq.(%)[b]	Média± epm[a]	Freq.(%)[b]	
Ansiedade **	–	76,5	–	23,5	<0,001
Depressão **	–	86,4	–	13,6	<0,001
Presença de EVE **	–	61,5	–	38,5	<0,042
Nº de EVE ***	0,83±0,10	–	0,40±0,05	–	<0,040
IEP ***	0,50±0,05	–	0,30±0,02	–	<0,001
Tempo de Sono (horas) ***	6,38±0,24	–	7,49±0,16	–	<0,011
Escolaridade (anos de estudo) ***	4,8±0,3	–	3,3±0,4	–	0,042
Renda per capita (R$) ***	180,12±22,12	–	197,25±16,32	–	0,683
Etilismo **	–	50,0	–	50,0	0,368
Tabagismo **	–	40,5	–	59,5	0,198
Tempo tabagismo (anos) ***	16,0±1,6	–	18,6±1,7	–	0,450
Atividade Física (1h; 2 vezes por semana) **	–	44,4	–	55,6	1,000
IMC (Kg/ m^2) ***	25,6±0,6	–	24,4±0,4	–	0,415
Idade (anos) ***	38,4±1,4	–	36,3±1,2	–	0,635

[a] – os dados são médias seguidas do erro padrão da média (epm); [b] - freqüência percentual; *Valores de p<0,05 foram considerados como indicativos de diferença estatisticamente significativa; ** teste do Qui-Quadrado; *** Teste de Mann-Whitney; EVE: Evento de Vida Estressor; IEP: Índice de Estresse Percebido; IMC: Índice de Massa Corporal.

4.5. Comparações entre Ansiedade e Depressão com as Demais Variáveis.

Dentre as variáveis avaliadas, utilizando-se a HAD como instrumento específico para análise e definição de casos de ansiedade e/ou depressão, verificou-se associação estatisticamente significativa de ansiedade com: morbidade psiquiátrica (χ^2= 26,37; GL=1; p<0,001), depressão (χ^2= 15,46; GL=1; p<0,001); maior estresse percebido (IEP) (Mann-Whitney; p=0,001); presença e número de EVE (χ^2= 7,49; GL=1; p<0,006; Mann-Whitney; p<0,05), e maior número de anos de estudo (Mann-Whitney ; p<0,05) (Tabela 7).

Tabela 7. Associações significativas entre ansiedade e variáveis analisadas em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65).

Variável	"Caso"		"Não caso"		P*
	Média ± EPM [a]	Freq.(%) [b]	Média ± EPM [a]	Freq.(%) [b]	
Morbidade psiquiátrica **	–	86,7	–	13,3	<0,001
Depressão **	–	86,4	–	13,6	<0,001
Presença de EVE **	–	73,08	–	26,9	0,006
Nº de EVE ***	0,85±0,11	–	0,32±0,08	–	0,008
IEP ***	0,48±0,01	–	0,29±0,01	–	<0,001
Escolaridade (anos de estudo)***	4,8±0,2	–	3,2±0,3	–	0,023

[a] – os dados são médias seguidas do erro padrão da média (epm); [b] - freqüência percentual; *Valores de p<0,05 foram considerados como indicativos de diferença estatisticamente significativa; ** teste do Qui-Quadrado; *** Teste de Mann-Whitney; EVE: Evento de Vida Estressor.

Analisando-se os casos de depressão, verificou-se associação significativa de depressão com: morbidade psiquiátrica (χ^2= 21,64; GL=1; p<0,001), ansiedade (χ^2= 15,46; GL=1; p<0,001), maior estresse percebido (IEP) (Mann-Whitney ; p<0,05) e menor tempo de sono (Mann-Whitney ; p<0,05), conforme tabela 8.

Tabela 8. Associações significativas entre depressão e variáveis analisadas em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=65).

Variável	"Caso"		"Não caso"		P*
	Média ± EPM [a]	Freq.(%) [b]	Média ± EPM [a]	Freq.(%) [b]	
Morbidade psiquiátrica **	–	63,3	–	36,7	<0,001
Ansiedade **	–	55,9	–	44,1	<0,001
IEP ***	0,52±0,01	–	0,33±0,01	–	0,007
Tempo de sono (horas) ***	6,25±0,23	–	7,35±0,17	–	0,012

[a] – os dados são médias seguidas do erro padrão da média (epm); [b] - freqüência percentual; *Valores de p<0,05 foram considerados como indicativos de diferença estatisticamente significativa; ** teste do Qui-Quadrado; **** Teste de Mann-Whitney; IEP: Índice de Estresse Percebido.

4.6. Comparações entre Índice de Estresse Percebido (IEP) e Demais Variáveis Analisadas.

Para realizar as comparações entre estresse percebido, obtido pelo IEP, e demais variáveis analisadas, utilizou-se o 3º quartil do IEP, ou seja, IEP = 0,49. Verificou-se associação significativa de maior estresse percebido (IEP≥0,50) com: morbidade psiquiátrica (χ^2= 26,86; GL=1; p<0,001), ansiedade (χ^2= 20,99; GL=1; p<0,001), depressão (χ^2= 18,68; GL=1; p<0,001), presença e número de EVE (χ^2= 5,85; GL=1; p<0,016; Mann-Whitney; p<0,05) e menor tempo de sono (Mann-Whitney ; p<0,05) (Tabela 9).

Tabela 9. Associações significativas entre índice de estresse percebido (IEP) e variáveis analisadas.

Variável	IEP ≤ 0,49		IEP ≥ 0,50		P*
	Média±EPM [a]	Freq.(%) [b]	Média±EPM [a]	Freq.(%) [b]	
"Não casos" de Morbidade Psiquiátrica **	–	35,0	–	0,0	<0,001
"Não casos" de Ansiedade **	–	31	–	0,0	<0,001
"Não casos" de Depressão **	–	90,7	–	9,3	<0,001
Ausência de EVE **	–	84,6	–	15,4	0,016
Nº de EVE ***	0,44±0,09	–	1,06±0,12	–	0,009
Tempo de sono (horas) ***	7,3±0,19	–	6,0±0,23	–	0,007

[a] – os dados são médias seguidas do erro padrão da média (epm); [b] - freqüência percentual; * Valores de p<0,05 foram considerados como indicativos de diferença estatisticamente significativa; ** teste do Qui-Quadrado, *** Teste de Mann-Whitney, para comparação dos valores entre estresse percebido (≤ 0,49 vs ≥ 0,50).

O coeficiente de correlação de Spearman indicou correlação significativa entre o índice de estresse percebido e pontuação na CIS-R (r=0,83; p<0,0001), pontuação na HAD-A (r=0,77; p<0,0001), pontuação na HAD-D (r=0,76; p=0,0001); número de EVE (r=0,33; p=0,0065), tempo de sono (r=-0,38; p=0,0017) e PCR (r=0,27; p=0,0465).

Além destas correlações que envolvem o IEP, foi encontrada correlação negativa entre número de EVE e renda *per capita* (r=-0,34; p=0,0060).

4.7. Variáveis Imunoendócrinas: PCR, IL-6 e TNF- α Séricos e Cortisol Salivar

A Tabela 10 apresenta o perfil sérico de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF-α e PCR) dos indivíduos envolvidos no estudo.

Tabela 10. Concentração Sérica de Proteína C Reativa (PCR), Interleucina- 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral-α (TNF-α) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E.

	N [a]	Média ± epm [b]	Intervalo de variação
PCR (mg/L)	54	2,44 ± 0,50	0,14 – 15,00
IL-6 (pg/mL)	56	2,57 ± 0,28	0,37 – 10,00
TNF - α (pg/mL)	55	2,69 ± 0,21	0,54 – 8,63

[a] número de indivíduos; [b] erro padrão da média

A concentração sérica basal média de PCR (Tabela 10) foi superior à média encontrada em indivíduos saudáveis, 1,35 mg/L (YUDIKIN, 1999). Utilizando-se os valores de 1,0 e 3,0 mg/L, respectivamente, como pontos de corte para risco médio e elevado de doença cardiovascular (DCV), os valores de PCR encontrados foram categorizados em três grupos de risco, a saber, baixo, médio e elevado (RIDKER, 2004). Dos indivíduos avaliados, 55,6% se encontram no grupo de baixo risco, 18,5% no grupo de risco médio e 25,9% no grupo de elevado risco para DCV (Figura 9).

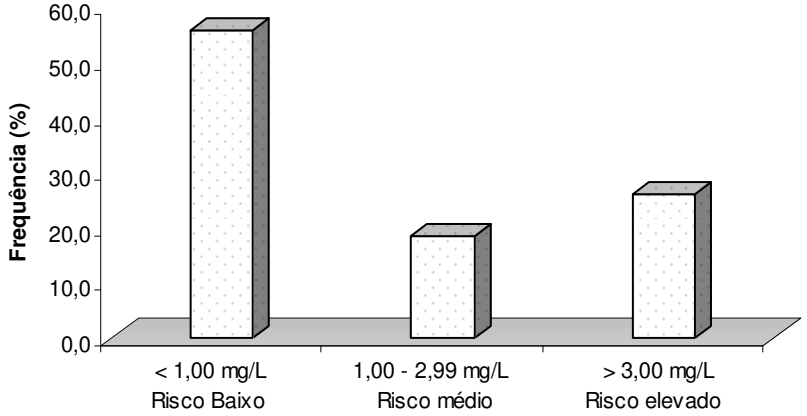


Figura 9. Freqüência de indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E, conforme grupo de risco para doenças cardiovasculares de acordo com a concentração sérica da Proteína C Reativa em (N=54).

A média da concentração sérica basal de IL-6 (Tabela 10) foi superior a encontrada em indivíduos saudáveis, 1,46 pg/mL (RIDKER, 2000), e próxima à encontrada na literatura associada ao aumento do risco de mortalidade, 3,19 pg/mL (HARRIS, 1999). A distribuição dos indivíduos segundo os quartis da concentração de IL-6 pode ser observada na Tabela 11.

Tabela 11. Freqüência conforme quartil da concentração sérica de IL-6 (pg/ml) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=56).

Quartil	Freqüência
≤ 1,04	14
1,05 – 1,89	14
1,90 – 3,37	14
≥ 3,38	14

A concentração sérica basal média de TNF-α foi igual a 2,69 ± 0,21 pg/mL. Na literatura não existem valores de referência para indivíduos saudáveis, entretanto alguns estudos demonstraram que valores inferiores à média encontrada em nosso grupo estão associados a risco cardíaco e quadros clínicos inflamatórios (SKOOG, 2003). A Tabela 12

mostra a freqüência de indivíduos conforme a distribuição da concentração de TNF-α por quartil.

Tabela 12. Freqüência conforme quartil da concentração sérica de TNF-α (pg/ml) em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=55).

Quartil	Freqüência
≤ 1,56	13
1,57 – 2,33	14
2,34 – 3,36	14
≥ 3,37	14

Dentre os marcadores inflamatórios analisados, houve correlação significativa apenas entre a IL-6 e a PCR (r=0,3335; p=0,0073; correlação de Spearman). As variáveis psicológicas e comportamentais avaliadas não estiveram associadas às concentrações de IL-6, TNF-α e PCR.

As concentrações salivares de cortisol demonstraram um ritmo similar àquele encontrado na literatura. Os valores foram altos ao acordar, aumentaram ainda mais aos 30 minutos após o acordar e declinaram aos 60 minutos após acordar e ao longo do dia e início da noite. As coletas foram realizadas entre 4:00 e 7:00 h (ao acordar); 30 minutos após, 60 minutos após acordar, entre 11:30 e 13:30 h; e entre 19:00 e 21:00 h, obedecendo aos hábitos dos voluntários.

Os valores médios da concentração de cortisol ao acordar (tempo 0), 30 minutos depois e 60 minutos após acordar, bem como aqueles obtidos em torno das 12:00 h e das 20:00 h podem ser vistos nas figuras 10 e 11 e nas tabelas 12 e 13. Considerando os tempos 0, 30 e 60, os quais representam a resposta ao acordar do cortisol (RCA), houve diferença significativa nas concentrações (ANOVA para medidas repetidas, 0, 30 e 60 min:$F_{(2, 104)}$ = 41,10 p<0,001) (Tabela 12). Analisando-se os tempos correspondentes à secreção de cortisol

ao longo do dia, ao acordar (0), 12h e 20h, houve diferença significativa nas concentrações de cortisol (ANOVA para medidas repetidas; 0, 12h e 20h: $F_{(2, 125)} = 34,96$ $p<0,001$) (Tabela 13). Para realizar as comparações de cortisol com as demais variáveis analisadas utilizou-se a área sob a curva (AUC) de cortisol, referente aos tempos 0, 30 e 60 min (AUC - RCA), e a área sob a curva referente à secreção de cortisol ao longo do dia (AUC-Total). O valor médio da AUC-RCA da amostra avaliada foi de 26,2 ± 1,7 nmol/L/h, enquanto a AUC-Total foi de 18,2 ± 1,7 nmol/L/h.

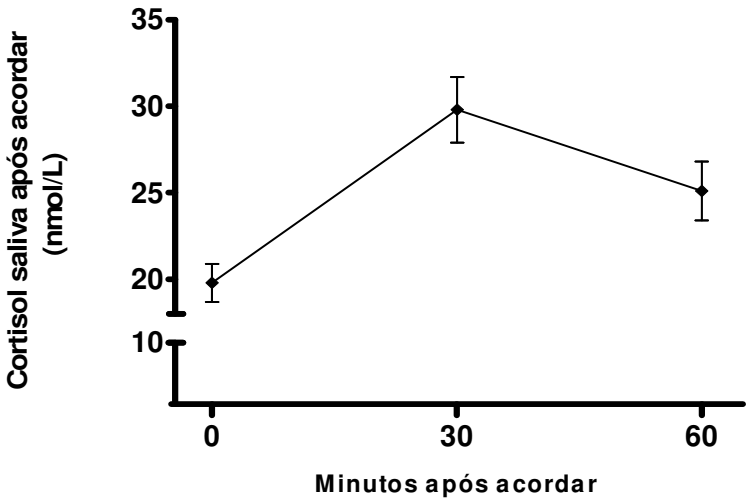


Figura 10. Concentração salivar de cortisol (média ± epm) em amostras coletadas imediatamente pós acordar (0), 30 min após (30) e 60 min após acordar (60) (Resposta do cortisol ao acordar) em indivíduos do sexo masculino, classificados como pertencentes às classes D e E (N=53).

Tabela 13. Concentração salivar de cortisol nos tempos 0, 30 e 60 min após acordar em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=53).

	0 min	30 min	60 min
cortisol (nmoL/L)	19,8 ± 1,1*	29,8 ± 1,9**	25,1 ± 1,7***
cortisol (µg/dL)	0,72 ± 0,04*	1,08 ± 0,07**	0,91± 0,06***

ANOVA para medidas repetidas: 0, 30, 60 min: $F_{(2, 104)} = 41,10$ $p < 0,001$. * 0, 30 min, $p< 0,05$; ** 30, 60 min, $p<0,05$; *** 0, 60 min, $p<0,05$.

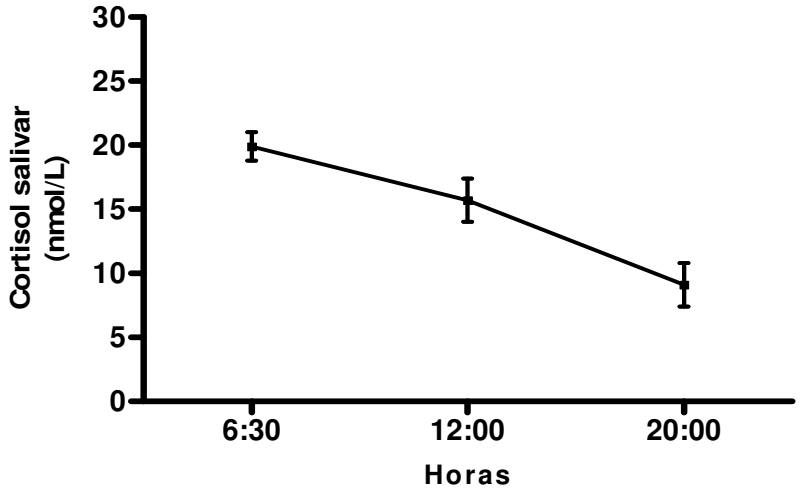


Figura 11. Concentração salivar de cortisol (média ± epm) em amostras coletadas nos horários indicados. 6:30h, 12:00h e 20:00h em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E (N=42).

Tabela 14. Concentração salivar de cortisol nos tempos 0 (acordar) 12h e 20h, em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E.

	0 (Acordar) [a]	12 h [b]	20 h [c]
cortisol (nmoL/L)	19,8 ± 1,1∗	15,7 ± 1,7 **	9,9 ± 1,7***
cortisol (μg/dL)	0,72 ± 0,04*	0,57 ± 0,06**	0,36± 0,06***

ANOVA para medidas repetidas: 0, 30, 60 min: $F_{(2, 104)} = 41{,}10$ $p < 0{,}001$. * 0, 12h, $p < 0{,}05$; ** 12, 20h, $p<0{,}05$; *** 0, 20h, $p<0{,}05$. [a] N=53, [b] N=44, [c] N=42

Comparando-se as concentrações de cortisol, que representam a RCA e a secreção de cortisol ao longo do dia, e os parâmetros psicobiológicos, as associações foram significativas entre: morbidade psiquiátrica e concentração de cortisol às 20:00 h ("caso": 12,1±1,7 nmol/L *vs* "não caso": 5,8 ± 1,0 nmol/L; Mann-Whitney, $p<0{,}05$); depressão e concentração de cortisol às 20:00 h (13,8 ± 1,1 nmol/L *vs* "não caso":6,6 ±1,9 nmol/L; Mann-Whitney, $p<0{,}05$) (Figura 12); depressão e concentração de cortisol às 12:00h (20,7 ± 2,2 nmoL/L *vs* "não caso":13,2 ± 0,8 nmol/L; Mann-Whitney, $p<0{,}05$), (Figura 13); ansiedade e AUC-Total ("caso": 21,8±1,9 nmol/L *vs* "não caso":14,6±1,1 nmol/L; Mann-Whitney, $p<0{,}05$), (Figura 14).

O coeficiente de correlação de Spearman indicou correlação significativa da AUC-RCA com a renda per capita (r = -0,295; p=0,032), e da AUC-Total com número de EVE (r=0,327; p=0,016) e com o IMC (r=-0,45631; p<0,005).

A análise estatística realizada entre as variáveis comportamentais e as concentrações de cortisol, indicou associação significativa apenas entre AUC-Total e tabagismo (fumantes: 22,3 ± 1,9 nmol/L *vs* não fumantes: 13,5 ± 0,6 nmol/L; Mann-Whitney, p<0,05). Não houve associação significativa entre a concentração de cortisol e as demais variáveis analisadas.

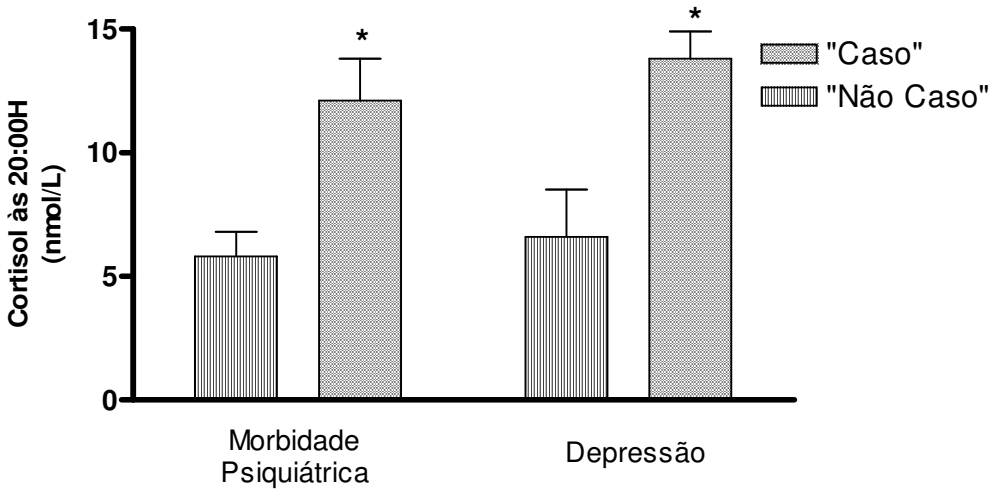


Figura 12. Concentração salivar de cortisol às 20:00 h e prevalência de morbidade psiquiátrica e depressão em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E. * p<0,05; Mann-Whitney; "Caso" *vs.* "Não Caso" (N= 42).

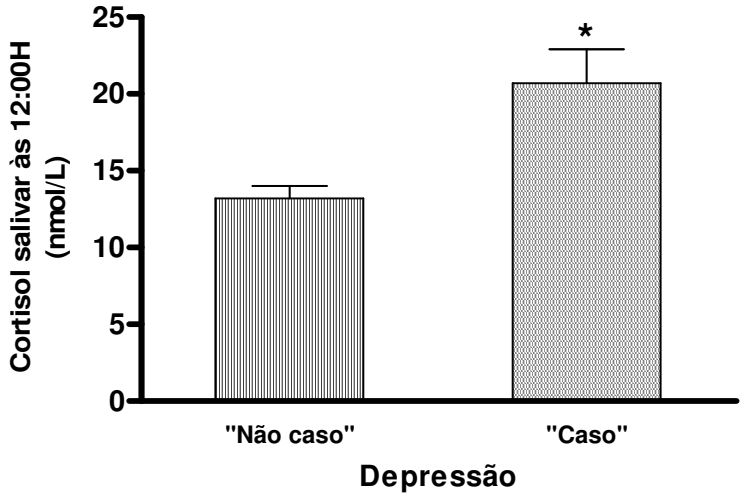


Figura 13. Concentração de cortisol às 12:00 h e prevalência de ansiedade em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E. * p<0,05; Mann-Whitney; "Caso" *vs.* "Não Caso" (N=44).

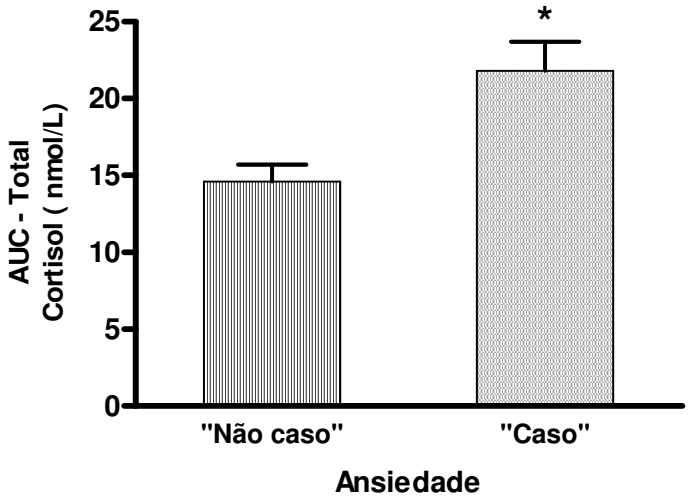


Figura 14. AUC de cortisol ao longo do dia (acordar, 12:00 e 20:00h) e prevalência de ansiedade em indivíduos do sexo masculino classificados como pertencentes às classes D e E. * p<0,05; Mann-Whitney; "Caso" *vs.* "Não Caso" (N=53).

5. DISCUSSÃO

- Status Socioeconômico e Morbidade Psiquiátrica

O status socioeconômico da população estudada foi avaliado baseando-se na renda *per capita* e na escolaridade dos voluntários, e estes foram classificados como pertencentes às classes "D" e "E", ou seja, indivíduos de baixo status socioeconômico, que vivem abaixo da linha da pobreza e representam praticamente 30% da população brasileira (IBGE, 2000).

A associação entre pobreza e prevalência de morbidade física e mental está bem documentada na literatura, existindo uma maior freqüência de distúrbios mentais em populações de menor status socioeconômico (CURTIS, 1990; BRUCE *et al*., 1994). Contudo, na maioria destes estudos a renda *per capita* avaliada é superior à renda da maioria da população considerada pobre ou indigente; sendo escassos os estudos que analisam especificamente essa população.

A análise de uma amostra caracterizada por uma renda que reflete a realidade da população considerada pobre mostrou alta prevalência de morbidade psiquiátrica desta população, 46%. Essa prevalência é superior à encontrada na população geral (MARI *et al*., 1984; LIMA *et al*., 1996; ARAYA *et al*., 2001; ANDRADE et *al*., 2002). Um dos estudos mais recentes desenvolvidos na população brasileira, investigando eventos de vida produtores de estresse e transtornos mentais comuns (TMC), encontrou prevalência de 29% de TMC em uma população que possuía status socioeconômico, escolaridade e renda *per capita* superiores aos indivíduos por nós avaliados (LOPES *et al*., 2003), enquanto que Araya *et al*. (2003) encontraram prevalência de 33% de TMC em uma população chilena de renda *per capita* menor que a de nossa amostra. Entretanto, estes indivíduos apresentavam maior grau de escolaridade, o que evidenciaria, segundo o autor, que indivíduos de baixa renda, porém com maior grau de escolaridade apresentariam menor prevalência de morbidade psiquiátrica. Em nossa amostra, porém, foi encontrada uma associação entre transtornos mentais comuns e

maior escolaridade. Essa associação foi independente de estresse percebido, presença e número de EVE, situação ocupacional, ou ainda qualquer outra variável analisada e que poderia influenciar na associação encontrada. Pode ser que outros fatores psicossociais, ou mesmo culturais, não avaliados nestes estudos, possam explicar a associação encontrada.

Obsessões e preocupações foram os sintomas mais prevalentes de morbidade psiquiátrica avaliada através do CIS-R, com taxas de 54% e 52%, respectivamente. Essa prevalência também é superior que a encontrada em estudos similares, realizados na população geral (ANDRADE, 2002). Araya *et al.* (2001) constataram como sintoma mais comum "preocupações" (43%) e, em contraste com nossos resultados, “obsessões” foi o sintoma psiquiátrico menos freqüente. Na amostra por nós analisada, a maioria dos pensamentos obsessivos e preocupações reportados foi relativa a questões financeiras e familiares, as quais, de acordo com os próprios indivíduos, eram devidas à situação socioeconômica. Andrade *et al.* (2002), verificando a prevalência de transtornos mentais em homens moradores da cidade de São Paulo, obteve menor prevalência de sintomas psiquiátricos. A prevalência total dos sintomas: pânico, obsessões, compulsões e fobias, foi de 3,5%, a qual contrasta com as taxas por nós obtidas, onde o sintoma psiquiátrico de menor prevalência foi fobia com 6,3%. Porém, o status socioeconômico da população avaliada por Andrade *et al*. (2002) era superior ao da população de nossa amostra.

Os resultados de ansiedade e depressão, obtidos pela HAD, instrumento mais específico para avaliação destes transtornos, mostraram maior prevalência de ansiedade (52%) e de depressão (34%) do que o CIS-R (43% e 29%, respectivamente). Estes resultados indicam que independentemente do instrumento psicométrico utilizado, houve em nossa amostra maior prevalência destes transtornos do que havia sido registrado em outros estudos nacionais e internacionais realizados na população geral (ALMEIDA-FILHO *et al*., 2004; KELLER *et al*., 2007). Essa maior prevalência corrobora estudos que indicam associação

inversa entre depressão e pobreza; entretanto, apesar do desemprego ser apontado como fator de alto risco para ocorrência de depressão (LEWIS, 1998), em nosso estudo não houve associação significativa entre situação ocupacional (58% de desempregados) e prevalência de depressão.

Considerando-se que ansiedade e depressão se caracterizam como quadros de transtornos mentais, esperava-se encontrar associação significativa entre estes transtornos e morbidade psiquiátrica geral, o que se confirmou. Analisando-se independentemente ansiedade e depressão verificou-se associação entre estes dois transtornos psiquiátricos, havendo também alta prevalência de comorbidade (29%). Na maioria dos estudos relativos à prevalência de morbidade psiquiátrica, a presença de ansiedade é maior que a presença de depressão, como observado em nossa amostra, contudo a prevalência de 29 % de comorbidade foi maior que a encontrada na literatura, 15 % (ANDRADE, 2002).

Dentre as associações significativas de morbidade psiquiátrica com variáveis socioeconômicas e comportamentais, apenas verificou-se associação de morbidade psiquiátrica com maior número de anos de estudo e menor número de horas de sono. Essa associação entre maior escolaridade e presença de morbidade psiquiátrica, difere de todos os estudos encontrados na literatura. Talvez a relação aqui encontrada possa ser explicada pela baixa amplitude (0 – 8 anos), e baixa média de escolaridade (4,80 ± 0,22 anos) comparada àquela de outros estudos (ARAYA, 2003; ALMEIDA-FILHO, 2004). Além disso, os indivíduos deste grupo de maior escolaridade também apresentaram maior número de EVE, variável mais relacionada à presença de morbidade psiquiátrica, como será discutido adiante.

Através do CIS-R, observamos que 26% dos indivíduos avaliados apresentaram alterações de sono, tais alterações se expressavam em dificuldades para dormir, com perda de horas dormidas e qualidade de sono. A associação encontrada entre morbidade psiquiátrica e menor número de horas de sono condiz com estudos encontrados na literatura (BRESLAU,

1996; MOTIVALA, 2005). Nestes, a presença de morbidade psiquiátrica se relacionou positivamente com a menor qualidade de sono e menor número de horas dormidas. A maioria dos indivíduos que apresentavam alterações de sono relacionava a dificuldade de dormir a pensamentos obsessivos, agitação, ansiedade e nervosismo, que são sintomas de transtornos mentais comuns.

Embora na literatura sejam encontradas associações significativas entre tabagismo, etilismo e morbidade psiquiátrica, em nosso estudo estas variáveis comportamentais, assim como a prática de atividade física, não estiveram relacionadas à presença de morbidade. Assim sendo, podemos concluir que nesta amostra populacional, fatores comportamentais como etilismo e tabagismo, não estão envolvidos na patogênese da morbidade psiquiátrica encontrada.

- Eventos de Vida Estressores, Estresse e Morbidade Psiquiátrica

Situações ou eventos causadores de estresse, denominados aqui de eventos de vida estressores (EVE), desencadeiam a reposta de estresse e requerem, além de alterações fisiológicas, adaptações psicológicas e/ou sociais. Os EVE estão sendo associados a uma série de doenças, dentre as quais se destaca a morbidade psiquiátrica (CASEY, 1967; RAHE, 1979; PAYKEL, 1994; LOPES, 2003).

A prevalência de EVE em nossa amostra foi de 40%. Esse valor pode ser considerado elevado, quando comparado aos da população geral. Da mesma forma que ocorreu com morbidade psiquiátrica. Lima *et al*. (1996) e Lopes *et al*. (2003) encontraram prevalência de EVE igual a 24% e 29%, respectivamente, e estas apresentavam associação significativa com a presença de TMC, semelhante à associação encontrada em nosso grupo. Além disso, não apenas a presença de EVE, mas também o número destes eventos ao qual o indivíduo se expõe está associado positivamente com morbidade psiquiátrica.

Quando avaliamos o tipo de EVE mais prevalente, destaca-se o evento "dificuldade financeira grave", com 19%. Ainda no estudo de Lopes *et al*. (2003), no qual a população avaliada tinha maior status socioeconômico do que a população de nossa amostra, o EVE mais prevalente foi "dificuldade financeira grave", indicando que independente do status socioeconômico, a questão financeira é um dos mais relevantes tipos de EVE, além de ser o EVE mais fortemente associado com TMC (WEICH & LEWIS, 1998).

O IEP médio da população aqui analisada foi de 0,39 ± 0,02, índice superior aos encontrados em alguns estudos realizados na população geral saudável (SANZ-CARRILLO *et al*., 2002; FLIEGE *et al*., 2005) e similar a estudos realizados em indivíduos acometidos por morbidade física (LEVENSTEIN *et al*., 2000). Além disso, é importante notar que 32% dos indivíduos avaliados apresentaram IEP no intervalo de 0,49 a 0,74, evidenciando que uma parcela significativa da amostra apresentou alto índice de estresse percebido.

Observando-se as tabelas 5, 6, 7 e 8, nota-se um IEP maior entre os "casos" de morbidade psiquiátrica geral, ansiedade e depressão do que entre os "não casos". Estes maiores valores de IEP estiveram associados de forma significativa com a presença de morbidade psiquiátrica, ansiedade e depressão. Além disso, nas análises correlacionais verificou-se correlação positiva do IEP com pontuação no CIS-R, pontuação na HAD-A e pontuação na HAD-D.

Um estudo realizado no LABEEST avaliou o IEP de mulheres que apresentavam endometriose e dor pélvica crônica, o resultado obtido foi de 0,55 ± 0,01, valor similar ao encontrado em indivíduos considerados “casos” de transtorno psiquiátrico. Neste estudo também foi detectada correlação negativa entre IEP e saúde mental, avaliada pelo Questionário de Qualidade de Vida- SF36 (PETRELLUZI *et al*., 2005; 2007).

O estresse percebido também foi associado a um menor tempo de sono. Sabe-se que o sono de boa qualidade é fator fundamental para a manutenção homeostática, recuperando o

organismo para novos eventos diários. Assim, indivíduos com menos tempo de sono poderiam apresentar menor limiar para o gatilho da resposta de estresse que, uma vez disparado, resultaria em dificuldades em dormir e maior IEP. Por outro lado, indivíduos sujeitos diariamente a maior número de EVE teriam maior IEP, correlação que foi encontrada em nosso estudo.

Apesar de haver na literatura um direcionamento indicando que a população de menor status socioeconômico está sujeita a um maior número de agentes estressores psicossociais, são poucos os estudos que avaliam o estresse percebido nessas populações, bem como a relação do mesmo com a renda. Não observamos associações significativas entre IEP e renda *per capita*. Entretanto, cabe salientar que apesar de haver um gradiente entre a renda e a escolaridade dos indivíduos avaliados, esse gradiente é de baixa amplitude, permitindo caracterizar este grupo amostral como socioeconomicamente homogêneo. Essa característica também pode reduzir a probabilidade de se encontrar correlações significativas em relação à renda da população.

Vários são os estudos que abordam a relação entre EVE, estresse e morbidade psiquiátrica, porém, são escassos os trabalhos que trazem uma análise conjunta da presença de EVE, do estresse percebido e morbidade psiquiátrica.

Ao realizarmos uma análise conjunta destas variáveis, encontramos associações significativas entre morbidade psiquiátrica com presença e números de EVE, e com o IEP. Visto que a relação causal entre estresse e morbidade ainda é um ponto que busca elucidação, sugerimos que o estresse, desencadeado por EVE, poderia preceder a ocorrência de determinados transtornos mentais.

Um estudo realizado no Brasil (LIMA *et al*., 1996) reforça essa hipótese ao demonstrar que indivíduos expostos a dois ou mais EVE teriam duas vezes e meia mais chances de apresentar algum tipo de TMC. Em nosso estudo, especificamente, o meio

ambiente e as condições sociais nas quais nossa amostra está inserida, submetem os indivíduos a inúmeros e constantes agentes estressores ou EVE, que conduziriam o organismo a um estresse psicossocial. A resposta de estresse, sendo sustentada, promoveria sobrecarga alostática que, associada a fatores genéticos e mecanismos de *coping*, poderia desencadear processos patogênicos psiquiátricos e psicossomáticos (KRISTENSON, 2004).

- Variáveis Imunoendócrinas, Estresse e Morbidade Psiquiátrica

Embora a correlação negativa entre status socioeconômico e prevalência de morbidades seja bem documentada na literatura, ainda não está claro quais as vias fisiológicas envolvidas nessa associação. É crescente o número de trabalhos que evidenciam a importância da integração neuroimunoendócrina na homeostase orgânica e em processos patogênicos (ERSHLER & KELLER, 2000; KIECOLT-GLASER *et al*., 2002; MARMOT, 2005). Nesse contexto, o estresse psicossocial, relacionado diretamente ao status socioeconômico, teria um papel fundamental na regulação da integração neuroimunoendócrina. Vários processos envolvidos na resposta de estresse podem exercer efeitos negativos sobre os sistemas endócrino e imunológico (OWEN, 2003), de forma que a gênese de diversas doenças, incluindo morbidades psiquiátricas (DANTZER, 2007), teria base em falhas na sinalização e integração destes sistemas.

Assim, no estresse, além da ativação primordial do eixo HHA, outros fatores também podem atuar, e certamente o fazem, como por exemplo, as citocinas, que, através de sua sinalização, integram o sistema imunológico em todo este processo, possibilitando a alostasia.

São inúmeras as evidências de que o aumento na concentração de marcadores inflamatórios, incluindo a PCR, o TNF-α e a IL-6, é indicador precoce de morbidade e mortalidade (VOLPATO, 2001; LIBBY, 2002). Porém, os mecanismos que levam ao aumento da concentração plasmática destes marcadores não estão bem elucidados. São muitos

os fatores envolvidos na regulação de citocinas pró-inflamatórias, bem como de proteínas de fase aguda. Hábitos comportamentais, como etilismo e tabagismo, além de idade, doenças crônicas, infecções e composição corporal parecem influenciar (GABAY, 1999; FERRUCCI *et al*., 1999; TAFFE *et al*., 2000). No entanto, em nosso estudo, não encontramos associações significativas das concentrações de PCR, IL-6, e TNF-α com as variáveis comportamentais e antropométricas (etilismo, tabagismo, tempo de sono, prática de atividade física, IMC, e idade).

Considerando-se a alta prevalência de etilistas e tabagistas observada em nosso estudo, seria esperado encontrar valores diminuídos na concentração de PCR, IL-6, e TNF-α, pois na literatura a concentração destes está associada negativamente ao etilismo e tabagismo (VOLPATO, 2004; HADDY, 2005). Entretanto, encontramos concentrações aumentadas destes marcadores inflamatórios.

A composição corporal, que também poderia influenciar significantemente o aumento na concentração de citocinas inflamatórias, não esteve associada aos marcadores inflamatórios avaliados. Outros fatores relacionados a infecções ou doenças físicas, que poderiam interferir na concentração dos marcadores inflamatórios foram eliminados, uma vez que os voluntários eram declaradamente saudáveis.

A concentração sérica de PCR foi superior à média encontrada em indivíduos saudáveis (SHINE, 1981; MENDALL, 1996). De acordo com o valor de corte recomendado pelo Centro Americano de Controle de Doenças (CCD - EUA), verifica-se que uma parcela significativa dos indivíduos avaliados (25,%) apresenta risco elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) associado à PCR. Se somarmos este valor à porcentagem de indivíduos com risco intermediário para DCV, a prevalência sobe para 44%.

A PCR, sendo uma proteína de fase aguda tem sua síntese hepática estimulada pela IL-6, durante processos inflamatórios (O´CONNOR, 2000). Assim, a correlação positiva entre

estes dois marcadores inflamatórios, está bem estabelecida na literatura, e também foi encontrada em nosso estudo.

A maioria dos autores demonstra que não há associação entre o aumento das concentrações séricas de PCR e o estresse (STEPTOE, 2001; MILLER, 2005). Porém, estes estudos tratam de estresse agudo. Se tomarmos a exposição a estressores psicossociais como uma constante diária imposta pelas condições socioeconômicas, poderíamos considerar que o estresse percebido aqui avaliado é crônico, e este demonstrou correlação positiva com a concentração sérica de PCR. Essa correlação pode ser uma via pela qual o baixo status socioeconômico está associado às concentrações séricas aumentadas de PCR (OWEN, 2003; LUBBOCK, 2005).

A análise comparativa da morbidade psiquiátrica, ansiedade e depressão com os valores das concentrações séricas de PCR, não demonstrou associação significativa. Essa ausência de associação observada é similar aos resultados de Tiemeier *et al*. (2003) e Douglas e*t al*. (2004).

É ampla a variedade de estudos que mostram o envolvimento da IL-6 e do TNF-α em processos patogênicos. Esses processos incluem disfunções metabólicas, como obesidade e diabetes; disfunções do sistema imunológico, como artrite reumatóide e outras doenças auto-imunes; processos neuro-degenerativos, como Mal de Alzheimer e esclerose múltipla; processos inflamatórios, como aterosclerose; câncer; e, finalmente, transtornos psiquiátricos (MAES, 1997; PAPANICOLAOU, 1998; MILLER, 2005; HADDY, 2005; GRUENEWALD, 2006; MARQUES, 2007).

Não existem valores normais estabelecidos para as concentrações séricas de IL-6 e TNF-α. No entanto, admite-se que há valores associados à maior risco de morbidade e mortalidade (HARRIS, 1999; RIDKER, 2000, GRUENEWALD, 2006). Estes valores são compatíveis aos resultados aqui obtidos.

Há alguns anos, certos quadros de transtornos psiquiátricos eram relacionados à diminuição da resposta imunológica (COHEN, 1996). Entretanto, com o crescente avanço científico nas áreas neuro-imunológica e endócrina atualmente admite-se que determinados transtornos mentais, particularmente a depressão, podem ser caracterizados pela ativação do sistema imunológico (RAISON, 2006), a qual é evidenciada por elevadas concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias, principalmente a IL-6 (ZORRILLA, 2001; KIECOLT-GLASER, 2002; RAISON, 2006).

Em nossa amostra houve alta prevalência de ansiedade e depressão; como também, altas concentrações séricas de citocinas inflamatórias. Entretanto, não encontramos associações significativas entre depressão e IL-6 ou TNF-α. Estes resultados contrariam alguns estudos que demonstram associações positivas entre transtornos psiquiátricos e elevadas concentrações séricas de TNF-α (PACE, 2007), pois as concentrações séricas de TNF-α nos indivíduos "casos" de morbidade psiquiátrica, depressão e ansiedade foram menores do que os considerados "não casos". Este achado pode ser explicado pelas altas concentrações de IL-6 que, mesmo atuando sinergicamente no processo inflamatório, exerce *feedback* negativo sobre a síntese de TNF (O´CONNOR, 2000).

De forma geral, as elevadas concentrações dos marcadores inflamatórios analisados em nossa população de estudo, podem estar associadas ao estresse psicossocial identificado nestes indivíduos; uma vez que há evidências que o estresse também constitui uma importante via de regulação destes marcadores inflamatórios (STEPOE, 2001; GOEBEL, 2000; MILLER, 2005). Essa abordagem será discutida a seguir.

A PCR, a IL-6, e o TNF-α estão indiretamente relacionados ao estresse. A IL-6 e o TNF-α podem ativar a resposta de estresse (AKIRA, 1990; ZHOU, 2007), estimulando o eixo HHA, e promovendo como produto final a secreção de glicocorticóides; estes, por sua vez,

exerceriam *feedback* negativo sobre as citocinas inflamatórias, principalmente sobre o TNF-α (DeRIJK, 1997; O´CONNOR, 2000).

Entretanto, essas vias de sinalização não são de mão única. Além do efeito de um elemento sobre outro ser passível de variação, existem situações de ação sinérgica, como a ação do cortisol que potencializa a ação estimulatória da IL-6 sobre a síntese hepática de PCR (CASTELL, 1990), ou ainda de ações inibitórias do cortisol sobre a secreção de IL-6 (WALLEY, 1996). O tipo de relação dependerá, por exemplo, da via estimulatória, da intensidade e da freqüência do estresse. Essas variáveis e a ampla possibilidade de regulação destes mecanismos neuro-imunoendócrinos relacionados ao estresse, justificam o número elevado de resultados conflitantes, encontrados na literatura.

Os sujeitos aqui avaliados exibiram ritmo normal de secreção de cortisol, ou seja, uma atividade alta pela manhã, com declínio ao longo do dia e um pico secretório nos primeiros 30 minutos após acordar, caracterizando a resposta do cortisol ao acordar (PRUESSNER *et al*., 1997; CLOW, 2004). Entretanto, os valores absolutos das concentrações estiveram aumentados. Comparando os resultados obtidos nesta amostra de indivíduos de baixo status socioeconômico com outros estudos realizados pela equipe do LABEEST, também verificamos que as concentrações de cortisol ao longo do dia, nos mesmos horários (7:00, 12:00 e 20:00h), são maiores que as observados em estudantes de pós-graduação (GARCIA *et al.,* 2006), e similares as encontradas em estudantes vestibulandos no mês que antecede o vestibular (ROLIM, 2007).

Analisando-se as concentrações de cortisol salivar com pressão arterial e IMC observamos que nossos resultados diferem da literatura, onde determinados trabalhos mostram associação de altas concentrações de cortisol com aumento da pressão arterial (WATT, 1992; KING, 2006, LITCHFIELD, 2007), em nosso estudo isso não foi observado. Na análise da secreção de cortisol ao longo do dia (AUC-Total) com o IMC, embora

tenhamos encontrado correlação negativa entre estes parâmetros, na literatura encontra-se correlação positiva entre IMC e concentração de cortisol (FRASER, 1999). Em nosso estudo, as médias dos valores referentes ao IMC e à pressão arterial foram consideradas normais, de forma que os valores individuais variaram dentro de uma estreita faixa, diferente dos estudos encontrados na literatura, que trabalham com grupos caracterizados por uma ampla faixa de variação. Além disso, de uma amostra de 65 sujeitos, apenas 6 eram obesos e 18 hipertensos, o que provavelmente não foi suficiente para indicar qualquer correlação entre estas variáveis. Isso talvez possa explicar as diferenças encontradas entre nossos resultados e a literatura.

Retomando a discussão sobre as altas concentrações salivares de cortisol, tanto na secreção diurna total como na RCA, encontradas em nossa amostra, é possível que estas reflitam hiperatividade do eixo HHA.

Por um lado essa concentração aumentada poderia ser explicada pelo tabagismo, como encontrado em alguns relatos na literatura (BADRICK, 2007) e como verificamos através da associação significativa entre valores da AUC – Total de cortisol e tabagismo. Não houve associação significativa entre tabagismo e morbidade psiquiátrica. Por outro lado, a secreção aumentada de cortisol, independentemente do tabagismo, poderia estar relacionada ao estresse percebido e à prevalência de morbidade psiquiátrica encontrada nos indivíduos de nossa amostra, em concordância com resultados também encontrados literatura (PEETERS, 2003; YOUNG, 2004; KELLER, 2006).

Apesar dos indivíduos de maior IEP apresentarem maior concentração salivar de cortisol do que os de menor IEP, não houve correlação significativa entre o estresse percebido e as concentrações de cortisol analisadas. Este resultado é similar ao encontrado em estudantes vestibulandos (ROLIM, 2007), porém, diferente de trabalhos encontrados na literatura que demonstram uma clara relação positiva entre índice de estresse e secreção de cortisol (SCHULZ, 1998; YOUNG, 2004). Contudo, a maioria destes trabalhos utiliza grupos

distintamente caracterizados, com baixo e alto estresse percebido, diferente de nossa amostra, que apresenta um gradiente homogêneo de IEP.

Quando analisamos a relação entre morbidade psiquiátrica e secreção de cortisol, encontramos associações significativas da prevalência de morbidade psiquiátrica, depressão e ansiedade, analisadas independentemente, com a concentração de cortisol em momentos distintos. Verificamos que indivíduos considerados "casos" de morbidade psiquiátrica e depressão, isoladamente, apresentaram valores significantemente maiores de cortisol às 20:00h do que os "não casos", indicando hiperatividade do eixo HHA, refletida na alta concentração de cortisol.

Isso também ocorre às 12:00 h, quando comparamos "casos" e "não casos" de depressão, e quando comparamos a AUC-Total de cortisol entre "casos" e "não casos" de ansiedade. Porém, analisando a AUC-Total, observamos que ao invés da secreção de cortisol estar aumentada em um único momento, como nos "casos" de depressão e morbidade psiquiátrica, ela reflete hiperatividade do eixo HHA ao longo do dia.

Analisando-se a relação da concentração aumentada de cortisol com a prevalência de morbidade psiquiátrica, verificam-se na literatura resultados conflitantes, principalmente no que diz respeito à depressão. Alguns trabalhos demonstram associação entre altas concentrações de cortisol e depressão (KIRSCHBAUM & HELLHAMMER, 1994; PEETERS, 2003), porém, outros concluem que este tipo de morbidade não está associado à secreção aumentada de cortisol (STOKES *et al*., 1984; STRICKLAND *et al*., 2002). Outros trabalhos sugerem ainda que apesar da hiperatividade do eixo HHA não constituir uma causa do estado depressivo, poderia tornar o indivíduo vulnerável à depressão (GARLAND, 2002).

De acordo com alguns estudos, a exposição repetida e prolongada a agentes estressores levaria à ativação sustentada do eixo HHA (GUNNAR & VASQUEZ, 2001),

refletindo-se em secreção aumentada de cortisol, a qual pode ser associada de forma confiável ao estresse crônico e ao estresse agudo (KIRSCHBAUM & HELLHAMMER, 1994).

Assim, retomando a discussão da relação causal entre status socioeconômico, estresse e morbidade psiquiátrica, o cortisol pode ser considerado um elemento chave no mecanismo fisiopatológico envolvido nesta relação causal; não somente por ser o principal produto da resposta de estresse, mas também por exercer influência sobre a regulação do sistema imunológico, através da integração com sinalizadores deste sistema, como a IL-6, o TNF-α e a PCR, todos elevados em nosso grupo de estudo.

Uma importante função do cortisol seria limitar a reposta de estresse, exercendo, dentre outros efeitos, ação imunossupressiva, a qual evitaria uma "explosão" de marcadores inflamatórios (STERNEBERG, 1992). Porém, em nosso grupo amostral, frente às altas concentrações de marcadores inflamatórios, essa ação pode não estar ocorrendo, ou ocorrendo com menor intensidade. Uma possível explicação para este achado seria a ocorrência de resistência aos glicocorticóides (RG) nestes indivíduos, principalmente nos "casos" de morbidade psiquiátrica. Alguns autores sugerem que o estresse social poderia induzir resistência aos glicocorticóides, através da modulação de receptores de glicocorticóides presentes em células do sistema imunológico (STARK, 2001; STOLTE, 2006), o mecanismo dessa modulação, contudo, ainda não está claro e não foi investigado em nosso trabalho.

Diante dessa hipótese de resistência aos glicocorticóides, é possível que uma vez instalada, reduzindo a ação inibitória do cortisol sobre as citocinas inflamatórias, esta favoreceria um estado crônico de inflamação no indivíduo, evidenciado por altas concentrações de IL-6, TNF-α e PCR, as quais sustentariam a atividade do eixo HHA, levando-o a uma hiperatividade, resultando na secreção aumentada de cortisol.

A correlação negativa entre AUC-RCA e renda *per capita*, bem como a correlação positiva entre AUC-Total e número de EVE, indica que a maior ocorrência de EVE nestes

indivíduos implica em hiperatividade do eixo HHA. O fato de que o EVE mais prevalente foi "problemas financeiros graves", reforça a hipótese de que a condição socioeconômica e também o ambiente social favorecem maior exposição a EVE, o que induziria secreção aumentada de cortisol, e essa, como discutido anteriormente, a longo prazo poderia criar um quadro de resistência aos glicocorticóides.

Visto que tanto os glicocorticóides, como determinadas citocinas inflamatórias têm ação sobre os neurônios e as glias, induzindo efeitos negativos (PARIANTE, 2001; BANKS, 2002), é possível que a falha no equilíbrio entre estes fatores neuro-imunoendócrinos seja um importante ponto na patogênese de transtornos psiquiátricos.

- Status socioeconômico, Estresse e Mecanismo Neuro-imunoendócrinos.

Considerando o estresse como a incongruência entre indivíduos e seus ambientes (SELYE, 1956), e entendendo ambiente em seu sentido mais amplo, desde aspectos físicos (poluição, infra-estrutura, habitação, etc.) até aspectos sociais e humanos (educação, renda, violência, estilo de vida, discriminação, etc.), pode-se dizer que os desafios ambientais e sociais, impostos pelo ambiente no qual os indivíduos estão inseridos, se caracterizam como agentes estressores. Estes, em uma população de baixo status socioeconômico, têm maior freqüência e intensidade comparada a um grupo de maior status socioeconômico.

A maior freqüência e intensidade de agentes estressores psicossociais aos quais os indivíduos são expostos podem conduzi-los a um estado crônico de estresse, o qual poderia ou não, dependendo da resiliência e capacidade de convivênvia/adaptação de cada indivíduo, gerar impactos sobre a saúde mental, através de mecanismos psicobiológicos.

Estes mecanismos envolveriam uma complexa rede psico-neuro-imunoendócrina, na qual o cortisol, atuando harmonicamente em conjunto com citocinas inflamatórias, exerceria um papel essencial na alostasia, durante o estresse. Porém, em função do estresse crônico, a

modulação fina existente entre o cortisol e as citocinas inflamatórias seria desequilibrada por mecanismos moleculares relacionadas à alta exposição ao cortisol e às citocinas inflamatórias que, a longo prazo, poderia induzir vulnerabilidade aos transtornos psiquiátricos. Estes, uma vez instalados, poderiam ser reforçadores da secreção alterada de cortisol, atuando agora também, como agentes estressores (YOUNG, 2004). Entretanto, todo este mecanismo estaria subordinado não apenas aos fatores ambientais e socioeconômicos, mas à integração destes com fatores genéticos, comportamentais e até mesmo culturais.

Considerando que os transtornos psiquiátricos associados ao estresse vêem se consolidando não apenas como um grave problema de saúde pública, mas também econômico, é importante que novas políticas de saúde pública sejam desenvolvidas, porém voltadas para intervenções pontuais nos mecanismos envolvidos na gênese destes transtornos psiquiátricos.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostraram que o grupo amostral analisado neste estudo, constituído por indivíduos de baixo status socioeconômico, se comparado a estudos realizados na população geral, apresentou:

- alta prevalência de morbidade psiquiátrica;
- alta prevalência de depressão e ansiedade;
- alto índice de estresse percebido;
- alta freqüência de eventos de vida estressores;
- elevadas concentrações de PCR, IL-6 e TNF-α, associadas à maior risco de morbidade e mortalidade;
- alta concentração salivar de cortisol;
- resposta de cortisol ao acordar e ritmo de secreção circadiano normais.

Observamos também:

- associação significativa de morbidade psiquiátrica com ansiedade, depressão, maior estresse percebido, menor número de horas de sono;
- correlação positiva do índice de estresse percebido com pontuação nos instrumentos psicométricos e concentrações de PCR;
- correlação negativa do índice de estresse percebido com número de horas de sono;
- correlação positiva entre IL-6 e PCR;
- correlação positiva entre secreção de cortisol ao longo do dia e tabagismo;
- associação significativa entre concentração aumentada de cortisol, em momentos específicos, e presença de morbidade psiquiátrica;
- correlação positiva entre secreção de cortisol ao longo do dia e número de EVE;

- correlação negativa de renda *per capita* com secreção de cortisol na resposta do cortisol ao acordar.

Estes resultados permitem concluir que as condições socioeconômicas e o ambiente social dos indivíduos avaliados favorecem a ocorrência de estresse psicossocial, o qual por sua vez, através da interação entre cortisol e citocinas inflamatórias, poderia explicar a alta prevalência de morbidade psiquiátrica encontrada. Esta significativa parcela da população brasileira, que está mais sujeita a apresentar transtornos mentais exerce forte impacto negativo sobre a saúde pública, exigindo políticas governamentais de prevenção e intervenção direcionadas especificamente à população de baixo status socioeconômico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, N.E.; BOYCE, T.; COHEN, S.; KAHN, R.L.; SYME, S.L. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. **Am Psychol**., 49 (1): 15-24, 1994.

AKIRA, S.; HIRANO,T.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). **FASEB J**., 4: 2860, 1990.

ALESCI, S.; MARTINEZ, P.; RONSAVILLE, D.; AYALA, A.; LICINIO, J., , CHROUSOS, G.P.; PHILIP, G.W. Major Depression Is Associated with Significant Diurnal Elevations in Plasma Interleukin-6 Levels, a Shift of Its Circadian Rhythm, and Loss of Physiological Complexity in Its Secretion: Clinical Implications. **The J. of Clinical Endocri. & Metabol.**, 90 (5) 2522-2530, 2005.

ALMEIDA-FILHO N, LESSA I, MAGALHÃES L, ARAÚJO MJ, AQUINO E, JAMES SA, KAWACHI. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity, and social class. **Soc Sci. Med.,** 59(7):1339-53, 2004.

ALMEIDA-FILHO, N.; MARI, J. J.; COUTINHO, E, FRANCA, J. F.; FERNANDES, J.; ANDREOLI, S. B.; BUSNELLO, E. D. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. **Br. J. Psychiatry**, 171: 524 - 529, 1997.

ANDRADE, L.; WALTERS, E.E.; GENTIL, V.; LAURENTI, R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.**, 37(7): 316-25, 2002.

ANISMAN, H.; HAYLEY, S.; MERALI, Z. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. **The Intern. J. of Neuropsychopharmacology**. 5, 357-373, 2002.

ARAYA, R.; LEWIS, G.; ROJAS, G.; FRITSCH, R. Education and income: which is more important for mental health? **J. Epidemiol. Community Health,** 57: 501-505, 2003.

ARAYA, R.; ROJAS,G.; FRITSCH R.; ACUÑA, J.; LEWIS, G. Common mental disorders in Santiago, Chile: Prevalence and socio-demographic correlates. **Br. J. Psychiatry**, 178: 228-233, 2001.

ASSOCIAÇÃO BRASILERIA DE ESTUDO DE OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA**. www. Abeso.org.br**, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **www.abh.org.br**, 2005

ASSOCIACAO NACIONAL DE EMPRESAS DE PESQUISA – **Critérios de Classificação Econômica Brasil,** 2006.

AXELROD, J.; REISINE, T.D. Stress hormones: their interaction and regulation. **Science**, 224 (4648), 452-459, 1984.

BANKS, W.A.; FARR, S.A.; MORLEY, J.E. Entry of Blood-Borne Cytokines into the Central Nervous System: Effects on Cognitive Processes. **Neuroimmunomodulation,** 10:319-327, 2002.

BARTOLOMUCCI, A.; PALANZA, P.; PARMIGIANI S.; PEDERZANI T.; MERLOT E.; NEVEU, P.J.; DANTZER, R. Chronic psychosocial stress down-regulates central cytokines mRNA. **Brain Res. Bull.**, 62(3):173-180, 2003.

SPADARI-BRATFISCH, R. C. ; BASSANI, R. A. ; DE MORAES, S. . Supersensitivity to isoprenaline and epinephrine in right atria isolated from rats submitted to a single swimming session. GEN. PHARMACOLOGY, 19 (1): 129-135, 1988.

BAUER, M.E.; VEDHARA, K.; PERKS, P.; WILCOCK, G.K.; LIGHTMAN, S.L.; SHANKS, N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. **J. Neuroimmunol**., 103: 84-92, 2000.

BAUMEISTER, H., HARTER, M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. **Soc. Psychiatry Epidemiol.,** 42:537–546, 2007.

BHUGRA, D. Unemployment, poverty and homelessness. In: **Principles of Social Psychiatry**, pp. 355-382, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1999.

BIONDI M.; PICARDI, A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. **Psychother. Psychosom**., 68(3): 114-150, 1999.

BOTEGA, N.; ZOMIGNANI, M.; GARCIA JUNIOR, C.; PEREIRA, W. Morbidade psiquiatrica no hospital geral: utilizaçao da edição revisada da "Clinical Interview Schedule - CIS-R" / Psychiatric morbidity in the general hospital: the use of the revised Clinical Interview Schedule (CIS-R)**. ABP-APAL**, 16(2):57-62, 1994.

BOTEGA, N. J.; BIO, M.R.; ZOMIGNANI, M.A.; GARCIA, J.C.; PEREIRA,W.A.B. Transtornos de humor em enfermaria de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saúde Pública**. 29: 355-363, 1995.

BRESLAU, N.; ROTH, T.; ANDRESKI, P. Sleep Disturbance and Psychiatric Disorders: A Longitudinal Epidemiological Study of Young Adults. **Biol. Psychiatry**, 39: 411 – 418, 1996.

BROWN, G. W.; HARRIS, T. *Social* Origins of Depression. **A Study of Psychiatric Disorder in Women**. Cambridge: University Press, 1978.

BRUCE, M.L.; TAKEUCHI, D.T.; LEAF, P.J.O. Poverty and psychiatric status. Longitudinal evidence from the New Haven Epidemiologic Catchment Area study. **Arch. Gen. Psychiatry,** 48 (5) 470-4, 1991.

BRUCE, M.; HOFF, R. Social and physical health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. **Soc. Psychiatry Epidemiol.,** 29-4, 1994.

BRUNNER, E. Socioeconomic determinants of health: Stress and the biology of inequality. **British Medical J.,** 314:1472, 1997.

CANINO G. J.; BIRD H. R.; SHROUT, P.E.; MARTINEZ R.; SESMAN, M.; GUEVARA, M. The prevalence of specific disorders in Puerto Rico. **Arch. Gen. Psychiatry**, 44: 727 - 735, 1987.

CANNON, W. B. Organization for physiological homeostasis. **Physiol. Rev.**, 9: 399-431, 1939.

CANNON, J,G. Inflammatory cytokines in non pathological states. **News Physiol. Sci.,** 13: 189–194, 1998.

CASEY, R.L.; MASUDA, M.; HOLMES, T.H. Quantitative study of recall of life events. **J. Psychosom. Res**., 11(2): 239-47, 1967.

CASTELL, J.V.; GOMEZ-LECHON, M.J.; DAVID, M.; FABRA, R.; TRULLENQUE, R.; HEINRICH, P.C. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. **Hepatology**, 12(5): 1179-86, 1990.

CHARMANDARI E.; TSIGOS C.; CHROUSOS G. Endocrinology of the stress response. **Annu. Rev. Physiol.,** 67, 259 – 284, 2005.

CHROUSOS, G. P.; GOLD, P. W. The concepts of stress and stress system disorders. **Jama**, 267 (9), 1244-1252, 1992.

CHROUSOS, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. **N. Engl. J. Med**., 332:1351-1362, 1995.

CLOW, A.; THORN, L.; EVANS, P.; HUCKLEBRIDGE, F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. **Stress**, 7(1): 29-37, 2004.

COHEN, S.; HERBERT, T. Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. **Annu. Rev. Psychol.**, Jan 1996; 47: 113-42.

CORWIN, E. Understanding Cytokines Part I: Physiology and Mechanism of Action. **Biol. Res. For Nursing**. 2 (1), 30-40, 2000.

COUTINHO, E. S. F. Fatores Sociodemográficos e Morbidade Psiquiátrica Menor: Homogeneidade e Heterogeneidade de Efeitos. **Tese de Doutorado**, **Universidade Federal da Bahia,** Salvador, 1995.

CURTIS, S.E. Use of survey data and small area statistics to assess the link between individual morbidity and neighbourhood deprivation. **J. Epidemiol. Community Health**, 44 (1): 62-8,1990.

CZERMAK, B.J.; FRIEDL, H.P.; WARD, P.A. Complement, cytokines, and adhesion molecule expression in inflammatory reactions**. Proc. Assoc. Am. Physicians**. 110:306-312, 1998.

DANTZER, R.; AUBERT, A.; KONSMAN, J.P.; PARNET, P.; KELLEY, K.W. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. **Adv. Exp. Med. Biol**., 461:83-105, 1999.

DANTZER, R.; KELLEY, K. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain, Behavior, and Immunity**, 21(2), 153-160, 2007.

DE KLOET, E.R. Hormones, Brain and Stress. **Endocr. Regul.**, 37(2):51-68, 2003.

DERIJK, R.; DAVID, M.; KARP, BRIAN.; PETRIDES, J.; GALLIVEN, E.; DEUSTER, P.; PACIOTTI, G.; GOLD P. W.; STERNBERG, E. M. Exercise and Circadian Rhythm-Induced Variations in Plasma Cortisol Differentially Regulate Interleukin-1ß (IL-1ß), IL-6, and Tumor Necrosis Factor-α (TNFα) Production in Humans: High Sensitivity of TNFα and Resistance of IL-6**. J. Clin. Endocrinol. Metab**., 82: 2182 – 2191, 1997.

DINARELLO, C.A. Cytokines as endogenous pyrogens. **J. Infect. Dis**., 179:S294-S304, 1999.

DOUGLAS, K., TAYLOR, A., O'MALLEY, P. Relationship Between Depression and C-Reactive Protein in a Screening Population. **Psychosom. Med.**, 66:679-683, 2004.

DUCLOS, M.; CORCUFF , J. B.; MOREAU-GAUDRY, F. Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes**. Clin. Endocrinol.,** 48, 493–501**,** 1998.

ELLENA BADRICK, CLEMENS KIRSCHBAUM AND MEENA KUMARI. The Relationship between Smoking Status and Cortisol Secretion. **The J. of Clin. Endocrinol. & Metabol.,** 92, (3) 819-824, 2007.

ERSHLER, W.B.; KELLER, E.T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annu. Rev. Med.,** 51: 245-70, 2000.

FERRANTI, S.; RIFAI, N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. **Clin. Chem. Acta,** 317: 1-15, 2002.

FERRUCCI, L.; HARRIS, T.B.; GURALNIK, J.M.; TRACY, R.P.; CORTI, M.C.; COHEN, H.J.; PENNINX, B.; PAHOR, M.; WALLACE, R.; HAVLIK, R.J. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. **J. Am. Geriatr. Soc.,** 47(6): 639-646, 1999.

FISCHER, J. REASON, J. Eds. **Handbook of Life Stress, Cognition and Health.** New York: John Wiley & Sons Inc., 629-649, 1988.

FLIEGE, H., ARK, M., WALTER, O., KLAPP, B. The perceived Stress Questionnaire (PSQ) Reconsidered: validation and reference values from different clinical and health adult samples. **Psychosom. Med.,** 67, 78-88, 2005.

FRASER, R.; INGRAM, M.; ANDERSON, N.; MORRISON, C.; DAVIES, E., CONNELL, J. Cortisol Effects on Body Mass, Blood Pressure, and Cholesterol in the General Population. **Hypertension**. 33, 1364-1368, 1999.

FREITAS, G.V.S.; BOTEGA, N.J. Gravidez na adolescência: prevalência de depressão, ansiedade e ideação suicida. **Rev. Assoc. Med. Bras**., 48 (3): 245-249. 2002.

GABAY, C; KUSHNER, I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. **N. Engl. J. Med.**, 340(17):1376, 1999**.**

GARCIA, M.C.; SGOBI, G.A.; PETRELLUZZI, K.F.S.; ROLIM, M.C.; GRASSI-KASSISSE, D.M.; SPADARI-BRATFISCH, R.C. Cortisol salivar como indicativo de estresse agudo. **XXI Federação de Sociedade de Biologia Experimental**. Águas de Lindóia, 2006.

GARLAND, M. R.; STRICKLAND, P.; DEAKIN, J. F. W. Cortisol, stress and depression**. Br. J. Psychiatry**, 181: 348, 2002.

GOLDBERG D; HUXLEY P. Common mental disorders: a bio-social model. London: **Routledge**, 1992.

GOLDSTEIN, D. S. Catecholamines and stress. **Endocr. Regul.**, 37, 69-80, 2003.

GRIFFIN, J.F. Stress and immunity: a unifying concept. **Vet. Immunol. Immunopathol.,** 20(3),263-312, 1989.

GRUENEWALD, T.; SEEMAN, T.; RYFF, C.; SINGER, B. Combinations of biomarkers predictive of later life mortality, **Nat. Acad. of Sci.** 103 (38), 14158-14163, 2006.

HADDY, N.;SASS, C. ; MAUMUS, S. ; MARIE, B. ; LAMBERT, D. ; VISVIKIS, S. Biological variations, genetic polymorphisms and familial resemblance of TNF-α and IL-6 concentrations: STANISLAS cohort. **Europ. J. of Hum. Gen.,** 13, 109–117, 2005.

HARRIS, T.B.; FERRUCCI, L.; TRACY, R.P.; CORTI, M.C.; WACHOLDER, S.; ETTINGE, W.H., HEIMOVITZ, H., COHEN, H.J.; WALLACE, R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. **Am. J. Med**., 106(5): 506-12, 1999.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, **Censo demográfico**, Rio de Janeiro, 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, **PNAD**, microdados, 2004.

KAHN, J.P.; RUBINOW, D.R.;DAVIS, C.L.; KLING, M.; POST, R.M. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. **Biol. Psychiatry.** 23 (4): 335-49, 1988.

KELLER, J., SCHATZBERG, A., MAJ, M. Current Issues in the Classification of Psychotic Major Depression. **Schizophr. Bull.,** 33: 877–885, 2007.

KELLER, J.; FLORES, B.; SOLVASON, H.; KENNA, G.; SCHATZBERG, A. Cortisol Circadian Rhythm Alterations in Psychotic Major Depression. **Biol. Psychiatgry,** 60 (3), 275-281, 2006.

KENDLER, K.; KARKOWSKI , L.. PRESCOTT, C**.** Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. **Am. J. Psychiatry,** 156:837-841, 1999.

KHOSRAVIANI, M.; DAVIS, S.L. Hormonal regulation of peripheral blood mononuclear cells in sheep. **Domest. Anim. Endocrinol.,** 13(2):139-50, 1996.

KIECOLT-GLASER, J.K.; GLASER, R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. **J. Psychosom. Res.,** 53(4): 873-6287, 2002.

KING, A.; MUNISAMY, G.; LIN, S. Attenuated cortisol response to alcohol in heavy social drinkers**.** **Intern. J. of Psychophys.,** 59, 203 – 209, 2006.

KIRSCHBAUM, C.; PRUSSNER, J.C.; STONE, A.A.; FEDERENKO, I.; GAAB, J.; LINTZ, D.; SCHOMMER, N.; HELLHAMMER, D.H. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. **Psychosom. Med.,** 57: 468 - 474, 1994.

KIRSCHBAUM, C.; PRUSSNER, J.C.; STONE, A.A.; FEDERENKO, I.; GAAB, J.; LINTZ, D.; SCHOMMER, N.; HELLHAMMER, D.H. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. **Psychosom. Med.,** 57: 468 - 474, 1995.

KRISTENSON, M.; ERIKSEN, H.R.; SLUITER, J.K.; STARKE, D.; URSIN, H. Psychobiological mechanisms of socioeconomic differences in health. **Soc. Sci. Med.,** 58(8): 1511-22, 2004.

KUBY J. Immunology, **Cytokines**. 3d ed. New York: W. W. Freeman.; p 312-333, 1997

LANQUILLON, S.; KRIEG, J.C.; BENING-ABU-SHACH, U.;VEDDER, H. Cytokine Production And Treatment Response In Major Depressive Disorder. **Neuropsychopharmacology.** 22(4), 370-9, 2000.

LEVENSTEIN, S.; PRANTERA, C.; VARVO, V.; SCRIBANO, M.L.; ANDREOLI, A.; LUZI, C.; MARCHEGGIANO, A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. **Am. J. Gastroenterol.,** 95 (5): 1213-20, 2000.

LEVINE, S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. **Psychoneuroendocrinology.** 30 (10):939-46, 2005.

LEWIS, G.; PELOSI, A.J.; ARAYA, R.; DUNN G. Measuring psychiatric disorder in the community: an assessment for use by lay interviewers. **Psychol. Med**., 22 (2): 465-486, 1992.

LEWIS, G., SLOGGETT, A. Suicide, deprivation and unemployment: record linkage study. **BMJ**. 317: 1283–6, 1998.

LIBBY, P.; RIDKER, P., MASERI, S. Inflammation and Atherosclerosis. **Circulation**, 105:1135-45, 2002.

LICINIO, J.; WONG, M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. **Mol. Psychiatry,** 4:317-327, 1999.

LIMA, M.S.; BERIA, J.U.; TOMASI, E.; CONCEICAO, A.T.; MARI, J.J. Stressful life events and minor psychiatric disorders: an estimate of the population attributable fraction in a Brazilian community-based study. **Int. J. Psychiatry Med.,** 26 (2): 211-22, 1996.

LIPP, M. **Pesquisas sobre estresse no Brasil.** 2 ed. São Paulo: Papirus, 2001.

LITCHFIELD, W. R.; STEVEN H.; XAVIER, J.; NAOMI, D. L.; HOPKINS, P.; WILLIAMS, R.; CORVO, P.; WILLIAMS, G. Essential Hypertension Increased Urinary Free Cortisol. **Hypertension**, 31, 569-574, 1998.

LOPES, C. S.; FAERSTEIN, E; CHOR, D. Eventos de vida produtores de estresse e transtornos mentais comuns: resultados do Estudo Pró-Saúde. **Cad. Saúde Pública**. 19(6): 1713-1720, 2003.

LUBBOCK, L.A.; GOH, A.; ALI, S.; RITCHIE, J.; WHOOLEY, M.A. Relation of low socioeconomic status to C-reactive protein in patients with coronary heart disease (from the heart and soul study). **Am. J. Cardiol.,** 96(11): 1506-11, 2005.

LUPIEN, S.J.; WILKINSON, C.W; BRIÈRE, S.; MÉNARD, C. ; YING, N.G.K. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. **Psychoneuroendocrinology,** 27(3),401-12, 2002.

MAES, M. ; BOSMANS, E.; DE JONGH, R.; KENIS, G.; NEELS, H. Increased serum il-6 and il-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. **Cytokine,** 9 (11), 853-858, 1997.

MAES, S.C.; LIN, A.; JONGH, R.; VAN GASTEL, A.; BENOY, I. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. **Cytokine.** 10 (4): 313-8, 1998.

MAES, M. Major depression and activation of the inflammatory response system. **Adv. Exp. Med. Biol.**, 461:25-46, 1999.

MARI, J.J.; WILLIAMS, P. Minor psychiatric disorder in primary care in Brazil: a pilot study. **Psychol. Med.,** 14 (1): 223-7, 1984.

MARI, J.; ALMEIDA-FILHO, N.; COUTINHO, E.; ANDREOLI, S.B.; MIRANDA, C.T.; STREINER, D. The epidemiology of psychotropic use in the city of São Paulo. **Psychol. Med.,** 23: 467-74, 1993.

MARMOT, M. Social Determinants Of Health Inequalities. **The Lancet.** 365, 9464, 1099-1104, 2005.

MARMOT, M. Understanding Social Inequalities in Health. **Perspec. in Biol. and Med.,** 46 (3), S9-S23, 2003.

MARQUES, A; CIZZA, G.; STERNBERG. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos**. Rev. Bras. de Psiquiatria**. 29, S27-32, 2007.

MASTORAKOS, G.; ILIAS, A**.** Interleukin-6 : A Cytokine and/or a Major Modulator of the Response to Somatic Stress. **Ann. N.Y. Acad. Sci.,** 1088, 373–381, 2006.

MATTHEWS, J. N. S.; ALTMAN, D. G.; CAMPBELL, M. J. & ROYSTON, P. Analysis of serial measurements in medical research. **British Med. J.,** 300, 230-236, 1990.

McEWEN, B.S.; STELLAR, E. Stress and the individual mechanism leading to disease. **Arch. Int. Med.**, 153, 2093-2101, 1993.

McEWEN, B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. **Brain Res.** 15886 (1-2), 172-189, 2000.

MEERSON, F. Adaptation, Stress and Prophylaxis. **New York: Springer-Verlag**, 1–278. 57, 1984.

MENDALL, M. A.; PATEL, P.; BALLAM, L.; STRACHAN, D.; NORTHFIELD, T.C. C Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. **British Med. J.,** 312: 1061, 1996.

MENDALL, M.A.; BALLAM, L.; ELWOOD, P.C. C-reactive protein: Relation to total mortality. **Eur. Heart J**., 21: 1584-1590, 2000.

MILLER, G.; ROHLEDER, N.; STETLER, C.; KIRSCHBAUM, C. Clinical Depression and Regulation of the Inflammatory Response During Acute Stress. **Psychosom. Med.,** 67:679-687, 2005.

MOTIVALA, S. J.; SARFATTI, A; IRWIN, M. Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. **Psychosom. Med.**, 67:187–194, 2005.

MURAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. Global mortality, disability and the contribution risk factors: global burden of disease study. **Lancet,** 349:1436-42, 1997.

NEMEROFF, C.B. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. **,** 1(4) :336-42, 1996.

OWEN, N.; POULTON, T.; STEPTOE, A. Socioeconomic status, C-reactive protein, immune factors, and responses to acute mental stress. **Brain Behav. Immun.,** 7(4):286-95, 2003.

NGUYEN, K.T.; DEAK, T.; OWENS, S.M.; MAIER, S.F. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 beta protein in the rat. **J. Neurosci**., 15;.18.(6):.2239-46, 1998.

O'CONNOR, T.M., O'HALLORAN, D.J., SHANAHAN, F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. **QJM**., 93: 323 – 333, 2000.

OTTAVIANI, E.; FRANCESCHI, C. The neuroimmunology of stress from invertebrates to man. **Progress in Neurobiology**, 48, 421-440, 1996.

OWEN, D. Diseased, demented, depressed: serious illness in heads of state. **QJM**, 96: 325 – 336, 2003.

OWEN, N.; STEPTOE, A. Natural killer cell and proinflammatory cytokine responses to mental stress: associations with heart rate and heart rate variability. **Biol. Psychol**., 63 (2): 101-15, 2003.

PACÁK, K.; PALKOVITS, M. Stressor specificity of central neuroendocrine response: implications for stress-related disorders. **Endocrinol. Rev.**, 22 (4), 502-548, 2001.

PACE, T.; MILLER, A. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain Behav. Immun.,** 21 (1), 9-19, 2007.

PAPANICOLAOU, D. A.; RONALD, L. W.; CHROUSOS, G. P. The pathophysiologic roles of Interleukin-6 in human disease. **Ann. Intern. Med**., 128: 127 - 137, 1998.

PAPANICOLAU, D.A; VGONTZAS, A.N. Interleukin-6: the endocrine cytokine. **J**. **Clin. Endocrinol. Metabol.,** 85:1331–1332, 2000.

PARIANTE, C.; MILLER, H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment**. Biol. Psychiatry**. 49- 5, 391-404, 2001.

PASCERI, V.; WILLERSON, J.T.; YEH, E.TH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, 102: 2165-2168, 2000.

PAYKEL, E.S. Life events, social support and depression. **Acta Psychiatr. Scand**., Suppl., 377: 50-8, 1994.

PEETERS, F.; NICHOLSON, N.; BERKHOF, J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. **Psychosom. Med**., 65: 836, 2003.

PETRELLUZI, K. F.S. Dor, estresse e qualidade de vida em mulheres com endometriose: avaliação de um protocolo de intervenção. **Dissertação Mestrado** – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 2005

PETRELLUZZI1, K.F.S.; GARCIA, M. C.; PETTA, C. A.; GRASSI- KASSISSE, D. M.; SPADARI-BRATFISCH, R. C. Salivary Cortisol Levels, Stress And Quality Of Life In Women With Endometriosis And Chronic Pelvic Pain. **Stress**, xx: 1-8, 2008.

PRUESSNER, J.C.; WOLF, O.T.; HELLHAMMER, D.H.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; KIRSCHBAUM, C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. **Life Sci**., 61(26): 2539-49, 1997.

RAHE, R.H. Life change events and mental illness: an overview. **J. Human Stress**. 5(3): 2-10, 1979.

RAISON, C.L. ; LUCILE C. ; MILLER, A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends in Immun.,** 27 (1), 24-31, 2006.

RICE**,** D.P.; KELMAN,S.; MILLER, L. Estimates of Economic Costs of Alcohol and Drug Abuse and Mental Illness. **Public Health Reports. Mental Health**. 18 (9), 1991.

RIDKER, P.M.; HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N. Engl. J. Med.,** 342: 836-843, 2000.

RIDKER, P.M.O. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. **Am. Heart Hosp**., 4 (1): 4-9, 2004.

ROCHA, S. Pobreza e indigência no Brasil – algumas evidências empíricas com base na PNAD 2004**. Nova Economia.** Belo Horizonte. 16 (2), 2006.

ROLIM, M. C. C. Estresse em estudantes vestibulandos. **Dissertação de Mestrado** - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 2007.

SAMPAIO-BARROS, M. M.; FARIAS-SILVA, E.; GRASSI-KASSISSE, D. M.; SPADARI-BRATFISCH, R. C. Effect of swimming session duration and repetition on metabolic markers in rats. **Stress**, 6 (2), 127-132, 2003.

SANTOS, I.N.; SPADARI-BRATFISCH, R.C. Stress and cardiac beta-adrenoceptors. **Stress**, 9 (1): 16, 2006.

SANZ-CARRILLO, C.; GARCIA-CAMPAYO, J.; RUBIO, A.; SANTED, M. A.; MONTORO, M. Validation of the Spanish version of the perceived stress questionnaire. **J. Psychos. Res**. 52: 167-172, 2002.

SAPOLSKY, R. M.; ROMERO, L. M.; MUNCK, A. U. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, supressive, stimulatory and preparative actions. **Endocr. Rev.**, 21, (1), 55-89, 2000.

SAPOLSKY, R.M.; KREY, L.; MCEWEN, B.S. The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis. **Sci. Aging Knowl. Environ.,** 38, 21, 2002.

SCHULZ, P.; KIRSCHBAUM, C.; PRUESSNER, J.; HELLHAMMER, D. H. Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload, **Stress Med**., 14**,** 91–97, 1998.

SELYE H, - A syndrome produced by diverse noccious agents. **Nature,** 138 (1): 32, 1936.

SELYE, H. Endocrine reactions during stress. **Curr. Res. Anesth. Analg**., 35(3): 182-93, 1946.

SELYE, H. What is stress? **Metabolism**, 5 (5): 525-530, 1956.

SHINE, B.; BEER, F.C.; PEPYS, M.B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. **Clin. Chem. Acta,** 117(1): 13-23,1981.

SKOOG, T.; DICHTL, W.; BOQUIST, S.; SKOGLUND-ANDERSSON, C.; KARPE, F.; TANG, R., ERIKSSON, P.; HAMSTEN, A. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. **Eur. Heart J.,** 23 (5): 376-83, 2003.

STARK, J.; AVITSUR, R.; PADGETT, D.; CAMPBELL, K.; SHERIDAN, J. Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.,** 280 (6), 1799-1805, 2001.

STEPTOE, A., WILLEMSEN, G., OWEN, N., FLOWER, L., MOHAMED-ALI, V. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. **Clin. Sci.**, 101: 185–192, 2001.

STERLING, P.; EYER, J. Alostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. **Handbook of Life** Stress, 629-649, 1988

STERNBERG, E.M.; CHROUSOS, G.P.; WILDER, R.L.; GOLD, P.W. The stress response and the regulation of inflammatory disease. **Ann. Intern. Med.,** 117 (10): 854-66, 1992.

STOLTE, E.; SAVELKOUL, H.; FLIK, G**.** Evolution of glucocorticoid receptors with different glucocorticoid sensitivity. **J. of Endocrinol.**. 190, 17-28, 2006.

STRICKLAND, P.; DEAKIN, W.; PERCIVAL, C.; DIXON, J.; GATER, R.; GOLDBERG, D.P. Bio-social origins of depression in the community: Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. **Br. J. Psychiatry**, 180: 168, 2002.

SUFFREDINI, A.F.; FANTUZZ,I G.; BADOLATO, R,; O'GRADY, N. New insights into the biology of the acute phase response**. J. Clin. Immunol.** 19(4): 203-214, 1999.

TAAFFE, D.R.; HARRIS, T.B.; FERRUCCI, L.; ROWE, J.; SEEMAN, T.E. Cross-sectional and Prospective Relationships of Interleukin-6 and C-Reactive Protein With Physical Performance in Elderly Persons: MacArthur Studies of Successful Aging. J. Gerontol. **Biol. Med. Sci.,** 55: 709, 2000.

TAYLOR, E.; BRINER, R.B.; FOLKARD, S. Models of shiftwork and health: an examination of the influence of stress on shiftwork theory. **Human Factors,** 39(1): 67-82, 1997.

TIEMEIER, H., HOFMAN, A., VAN, T., BRETELER, M. Inflammatory Proteins and Depression in the Elderly**. Epidemiology**. 14(1):103-107, 2003.

TURNBULL, A. V.; RIVIER, C. L. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action. **Physiol. Rev**., 79: 1 - 71, 1999.

VAN DER KAR L.D.; RICHARDSON-MORTON, K.D.; RITTENHOUSE, P.A. Stress: neuroendocrine and pharmacological mechanisms. **Meth. Achiev. Exp. Pathol.,** 14:133-73, 1991.

VEDHARA, K., FOX, J.D., WANG, E.C. The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, 23(5):699-715, 1999.

VIGUSHIN, D.M.; PEPYS, M.B.; HAWKINS, P.N. Metabolic and scintigrafic studies of radiodinated human c-reactive protein in health and disease. **J. Clin. Invest.,** 91: 1351-1357, 1993.

VINING, R.F.; MCGINLEY, R.A. The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls**. J. Ster. Biochem.,** 27(1-3):81-94, 1987.

VOGEL, W. H.; JENSH, R. Chronic stress and plasma catecholamine and corticosterone levels in male rats. **Neurosc. Lett.,** 87, 183-188, 1988.

VOLPATO, S., GURALNIK, J.; FERRUCCI, L., HARRIS, T. Cardiovascular Disease, Interleukin-6, and Risk of Mortality in Older Women. **Circulation**, 103:947-55, 2001.

VOLPATO, S.; PAHOR, M.; FERRUCCI, L. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the health, aging, and body composition study. **Circulation.** 109, 607–612, 2004.

VON EULER, U. S. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline. **Acta Physiol. Scand.**, 12, 73-96, 1946.

WAJANT, H.; GRELL , M.; SCHEURICH, P. TNF receptor associated factors in cytokine signaling. **Cytokine: Growth Factor Rev.** 10(1):15-26, 1999.

WALLEY, K.R.; LUKACS, N.W.; STANDIFORD, T.J.; STRIETER, R.M.; KUNKEL, S.L. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. **Infect. Immun**., 64: 4733 – 4738, 1996.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? **Nat. Acad. of Sci.,** 96(14) , 7710-7713, 1999.

WATT, G.C.; HARRAP, S.B.; FOY, C.J.; CONNOR, J.M; LEVER, A.F.; FRASER, R. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. **J Hypertens.** 10:473– 482, 1992.

WEICH, E., LEWIS, G. Poverty, Unemployment, And Common Mental Disorders:Population Based Cohort Study. **British Med. J.,** 317: 115-119, 1998.

WILDER, R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and auto-immunity. **Annu. Rev. Immunol**., 13:307-338, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Mental Health: New Understanding, New Hope. **World Health Organization**, Geneva, 2001.

WUST, S.; WOLF, J.; HELLHAMMER, D.H.; FEDERENKO, I.; SCHOMMER, N.; KIRSCHBAUM, C. The cortisol awakening response - normal values and confounders. **Noise Health**. 2 (7): 79-88, 2000.

YOUNG, A.H. Cortisol in mood disorders**. Stress**, 7 (4): 205-208, 2004.

YUDKIN, J.S.; STEHOUWER, C. D. A.; EMEIS. J.; COPPACK, S. W. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction. **Arter., Thromb. and Vasc. Biol..** 19, 972-978, 1999.

ZHOU, D.; KUSNECOV, A.; SHURIN, M.; RABIN, B. Exposure to physical an psychological stressors elevates plasma interleukin 6. **Endocrinology**. 133, 2523 -2530, 1993.

ZIGMOND, A.S.; SNAITH R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr. Scan**., 67: 370-376, 1983.

ZORRILLA, E.P.; LUBORSKY, L.; ROSENTHAL, SCHMIDT, K. The Relationship of Depression and Stressors to Immunological Assays: A Meta-Analytic Review**. Brain, Behav. and Immun.,** 15 (3), 199-226, 2001.

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

"Avaliação de estresse, morbidade psiquiátrica e marcadores inflamatórios em indivíduos de baixo nível sócio-econômico"

Equipe de Pesquisa: Aglecio Luiz de Souza
Dra. Regina Célia Spadari Bratfisch

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Justificativa

Esse estudo tem como objetivo avaliar os níveis de determinados marcadores imunoendócrinos (IL-6 e TNF -α, PCR e cortisol) e correlacioná-los ao seu estado psicológico, e nível sócio-econômico.

Procedimentos

Se você concordar em participar, haverá um registro de seus dados (idade, sexo, atividades, etc..), seguido de uma entrevista composta de perguntas que avaliem seu estado psicológico, bem como seu perfil sócio-econômico. Haverá também uma coleta de sangue, num total de 15 ml, para quantificação dos marcadores: IL-6, TNF -α, PCR e cortisol. Todas as análises serão realizados na Unidade Metabólica do HC-UNICAMP, em conjunto com o laboratório de estudos do estresse –LABEST, do Departamento de Fisiologia do Instituto de Biologia-UNICAMP.

Riscos

Ao participar da pesquisa, você não estará correndo nenhum risco de vida. Haverá a coleta de 15 ml de sangue que não acarreta risco algum à sua saúde. A coleta será realizada após jejum de 12 horas, por pessoas devidamente treinadas. O material utilizado para coleta será totalmente descartável, excluindo a possibilidade de qualquer contaminação. Os exames descritos acima são seguros e não trazem risco à saúde.

Benefícios

Você será informado(a) sobre todos os resultados dos exames realizados, além de contribuir para possíveis projetos que visem a melhora da qualidade de vida, tanto no aspecto imunológico, como psicológico.

Participação e Afastamento

Sua participação é voluntária e você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo à sua saúde.

Sigilo

Os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e sua identidade não será divulgada em apresentações ou publicações. Você receberá tratamento médico e indenização por parte do órgão financiador **caso haja danos que os justifiquem, causados diretamente pela pesquisa.**

Telefones para contato

Se você tiver alguma dúvida, comentário ou reclamação, pode entrar em contato com a equipe de pesquisa:

- Profa. Dra. Regina Célia Spadari Bratfisch - Departamento de Fisiologia e Biofísica – IB – UNICAMP
  Telefone: (19) 3788 6187
- Aglecio Luiz de Souza - Departamento de Clínica médica - F: (19) 9714-2976 – 3788-7155
- ou com a **Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: F: (19) 3788-8936**

Consentimento:

Eu _____, data nasc. ____/____/____ RG nº _____residente à_____estou suficientemente informado e concordo em participar desta pesquisa.

_____ _____

Assinatura do voluntário Data

_____

Assinatura do pesquisador

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Nº _____

FICHA INDIVIDUAL DE AVALIAÇÃO

Nome: _____

Idade: ____ anos Grupo: _____ Data: _____

Endereço_____

Telefone para contato: _____

1)Características do domicílio:

a) Nº cômodos: _____ b) Tempo de moradia no domicílio: _____

c) Material de construção: _____ d) Energia Elétrica: ( ) Sim ( ) Não

e) Exposto a risco ambiental: ( ) Desabamento ( ) Enchente ( ) Poluição química / atmosférica ( ) Resíduos / Lixo ( ) Nenhum

f) Água utilizada para beber: ( ) Filtrada ( ) Fervida ( ) Clorada ( ) Mineral ( ) Sem tratamento

g) Abastecimento: ( ) Público ( ) Poço ( ) Outros

h) Esgotamento Sanitário: ( ) Rede ( ) Fossa ( ) Céu aberto

i) Destino do Lixo: ( ) Coleta ( ) Queimado ( ) Céu aberto

N º Moradores:_____ (empregados:_____desempregados:_____)

Adultos:_____ Crianças:_____

Renda familiar: R$ _____

Nasceu no município/ Estado: _____

2)Características da educação:

a)Sabe ler e escrever? Sim ( ) Não ( )

b)Freqüenta escola ? Sim ( ) Não ( )

- Qual o curso que freqüenta:
- Regular 1ºgrau (Série: ____)
- Regular 2ºgrau (Série:_____)
- Supletivo 1º grau ( )
- Supletivo 2º grau ( )
- Superior (curso: _____ ano: _____)
- Pós graduação: M ( ) D: ( )

c) Alguma vez estudou?Qual o curso mais elevado que freqüentou anteriormente?

Sim ( ) Não ( ) _____

4) Posse de itens

a) Televisão em cores: Não tem ( ) Quantidade ( )
b) Rádio Não tem ( ) Quantidade ( )
c) Banheiro Não tem ( ) Quantidade ( )
d)Automóvel Não tem ( ) Quantidade ( )
f)Empregada mensalista Não tem ( ) Quantidade ( )
g)Aspirador de pó Não tem ( ) Quantidade ( )
h)Máquina de lavar Não tem ( ) Quantidade ( )
i)Videocassete Não tem ( ) Quantidade ( )
j)Geladeira Não tem ( ) Quantidade ( )
l)Freezer Não tem ( ) Quantidade ( )

5)Grau de instrução do chefe de família:

Analfabeto/ primário incompleto ( )
Primário completo / Ginasial incompleto ( )
Ginasial completo / Colegial incompleto ( )
Colegial completo / Superior incompleto ( )
Superior completo ( )

3) Característica de trabalho e rendimentos

a) Está empregado atualmente: Sim ( ) Não ( ) Nº trabalhos: _____
b) Desempregado: ( )Quanto tempo:_____ Tem procurado emprego: Sim ( ) Não ( )
c) Há quanto tempo está neste trabalho? _____
d) Afastado, licenciado, outros?_____
e) Qual a função exercida atualmente,ou exercida no emprego anterior? _____
f) Nº horas trabalhadas: _____ Turno: noturno ( ) diurno ( ) misto: ( )
g) Quantos dias por semana trabalha? _____
h) Ramo de atividade do empreendimento? _____
i) Emprego: temporário ( ) Permanente ( ) Conta- própria ( ) Empregador ( )
j) Carteira Assinada? Sim ( ) Não ( )
k) Auxílio Alimentação ( ) Saúde ( ) Educação ( )
l) Tempo que leva do domicílio até o trabalho: 30' ( ) 30' – 1 h ( ) 1h – 2h ( ) mais de 2h ( )
m) Com que idade começou a trabalhar:
Até 9 anos ( ) 10 – 14 ( ) 15-17 ( ) 18 –19 ( ) 20-24 ( ) 25 – 29 ( ) 30 ou mais ( )
n) Ocupação exercida, quando começou a trabalhar: _____
o) Rendimentos do atual trabalho: menos 1 salário ( ) 1 – 2 ( ) 2 – 4 ( ) 4 – 5 ( ) 5 – 6 ( ) 6 – 7 ( ) 7 – 8 ( ) 8 – 10 ( ) mais de 10 ( )

ANEXO 3

ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO - HAD*

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na *última semana*.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A
3 ( ) A maior parte do tempo
2 ( ) Boa parte do tempo
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Nunca

Eu me sinto tenso ou contraído:

D
0 ( ) Sim, do mesmo jeito que antes
1 ( ) Não tanto quanto antes
2 ( ) Só um pouco
3 ( ) Já não sinto mais prazer em nada

Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

A
3 ( ) Sim, e de um jeito muito forte
2 ( ) Sim, mas não tão forte
1 ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa
0 ( ) Não sinto nada disso

Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

D
0 ( ) Do mesmo jeito que antes
1 ( ) Atualmente um pouco menos
2 ( ) Atualmente bem menos
3 ( ) Não consigo mais

Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

A
3 ( ) A maior parte do tempo
2 ( ) Boa parte do tempo
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Raramente

Estou com a cabeça cheia de preocupações:

D
3 ( ) Nunca
2 ( ) Poucas vezes
1 ( ) Muitas vezes
0 ( ) A maior parte do tempo

Eu me sinto alegre:

A
0 ( ) Sim, quase sempre
1 ( ) Muitas vezes
2 ( ) Poucas vezes
3 ( ) Nunca

Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

D
3 ( ) Quase sempre
2 ( ) Muitas vezes
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Nunca

Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

A
0 ( ) Nunca
1 ( ) De vez em quando
2 ( ) Muitas vezes
3 ( ) Quase sempre

Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

D
3
2
1
0__ Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
( ) Completamente
( ) Não estou mais me cuidando como eu deveria
( ) Talvez não tanto quanto antes
( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

A
3
2
1
0
___ Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
( ) Sim, demais
( ) Bastante
( ) Um pouco
( ) Não me sinto assim

D
0
1
2
3
___ Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
( ) Do mesmo jeito que antes
( ) Um pouco menos do que antes
( ) Bem menos do que antes
( ) Quase nunca

A
3
2
1
0
___ De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
( ) A quase todo momento
( ) Várias vezes
( ) De vez em quando
( ) Não sinto isso

D
0
1
2
3 Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
( ) Quase sempre
( ) Várias vezes
( ) Poucas vezes
( ) Quase nunca

-A — D —

ANEXO 4

Questionário de Estresse Percebido

Nº_____

Em cada pergunta marque um círculo no número que melhor descreva com que freqüência se aplica esta questão a sua vida em geral durante os últimos um ou dois anos. Responda rapidamente, sem tentar controlar as respostas e tendo cuidado em descrever o ocorrido em um período longo de tempo.

	Quase nunca	Às vezes	Frequen temente	Quase sempre
(1) Se sente descansado	1	2	3	4
(2) Sente que lhe designam muita pressão	1	2	3	4
(3) Está irritado e mal humorado	1	2	3	4
(4) Tem muitas coisas para fazer	1	2	3	4
(5) Se sente só e isolado	1	2	3	4
(6) Se encontra submetido a situações conflitivas	1	2	3	4
(7) Sente que está fazendo coisas que realmente gosta	1	2	3	4
(8) Se sente cansado	1	2	3	4
(9) Teme não alcançar todas as suas metas	1	2	3	4
(10) Se sente tranqüilo	1	2	3	4
(11) Tem que tomar decisões demais	1	2	3	4
(12) Se sente frustrado	1	2	3	4
(13) Se sente cheio de energia	1	2	3	4
(14) Se sente tenso	1	2	3	4
(15) Seus problemas parecem multiplicar-se	1	2	3	4
(16) Sente que tem pressa	1	2	3	4
(17) Se sente seguro e protegido	1	2	3	4
(18) Tem muitas preocupações	1	2	3	4
(19) Está sob pressão de outras pessoas	1	2	3	4
(20) Se sente desanimado	1	2	3	4
(21) Se diverte	1	2	3	4
(22) Tem medo do futuro	1	2	3	4
(23) Sente que faz coisas por obrigação, não porque queira fazê-las	1	2	3	4
(24) Se sente criticado ou julgado	1	2	3	4
(25) Se sente alegre	1	2	3	4
(26) Se sente esgotado mentalmente	1	2	3	4
(27) Tem problemas para relacionar-se	1	2	3	4
(28) Se sente angustiado pela responsabilidade	1	2	3	4
(29) Tem tempo suficiente para você	1	2	3	4
(30) Se sente pressionado pelos prazos de tempo	1	2	3	4

EVENTOS DE VIDA ESTRESSORES

Data:_____ Entrevistador:_____ N°_____

As perguntas referem-se a alguns acontecimentos ou situações desagradáveis que podem ter acorrido com você nos último; **12 meses**.

1) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você teve algum problema de saúde que o(a) impediu de realizar alguma de suas atividades habituais (trabalho, estudo ou lazer) por mais de um mês?
( ) Sim ( )Não

2) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você esteve internado em hospital por uma noite, ou mais, em razão de doença ou acidente?
( ) Sim ( )Não

3) Nos UlTIMOS 12 MESES, faleceu algum parente próximo seu (pai, mãe, cônjuge, companheiro(a), filho ou irmão)?
( ) Sim ( )Não

4) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você enfrentou dificuldades financeiras mais severas do que as habituais?
( ) Sim ( )Não

5) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você foi forçado a mudar de casa contra sua vontade (por exemplo, por aumento de aluguel)?
( ) Sim ( )Não

6) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por algum rompimento de relação amorosa, incluindo divórcio ou separação?
( ) Sim ( )Não

7) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você foi assaltado ou roubado, isto é, teve dinheiro ou algum bem tomado, mediante uso ou ameaça de violência?
( ) Sim ( )Não

8) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você foi vítima de alguma agressão física?
( )Sim. ( )Não

9) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você se sentiu discriminado por alguma instituição ou pessoa, por alguma das razões abaixo?

Sua cor ou raça	( ) Sim ( ) Não
Ser homem ou mulher	( ) Sim ( ) Não
Não Sua religião ou culto	( ) Sim ( ) Não
Não Sua opção ou preferência sexual	( ) Sim ( ) Não
Doença ou deficiência física	( ) Sim ( ) Não
Sua idade	( ) Sim ( ) Não
Sua condição social ou econômica	( ) Sim ( ) Não
Não Outras (especifique):	

10) Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você considera que sofreu algum evento ou situação que lhe tenha causado forte estresse? ( ) Sim ( ) Não Especifique:_____

11) Quais os sintomas que você apresenta ao sentir este estresse?

12) Você costuma fazer algo para aliviar este estresse? Funciona?

13) Você mesmo, alguém ou alguma instituição, poderia fazer algo para aliviar este estresse? O que?

ANEXO 6

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Nº _____

- Altura:_____(m) Massa:_____(Kg) PA:_____

- Hora Coleta sanguínea:_____ Data:_____
- Etnia: _____

- Tabagismo:
  Fumante ( ) Não fumante ( ) Ex-Fumante ( ) Quanto tempo: _____

-Bebida Alcoólica
Ingere ( ) Não Ingere ( ) Não ingere mais ( ) Quanto tempo: _____
Tipo : Fermentado ( ) Destilado ( )
_____ mL por dia, _____ vezes por semana, _____vezes por mês

- Você tem alguma doença? Não ( ) Sim ( )
  Qual ? _____

- Já foi alguma vez ao médico? Não ( ) Sim ( )

- Costuma ficar doente frequentemente? Sim ( ) Não ( )
  Qual a doença? _____

- Costuma tomar medicamentos? Sim ( ) Não ( )
  Qual (ais)? _____

- Costuma praticar alguma atividade física? Não ( ) Sim ( )
  Qual (ais) ? _____
  Quantas horas? _____ Quantos dia por semana? _____

- Quantas horas dorme em média por dia? _____

- Quantas refeições realiza por dia? _____

-Realiza alguma atividade social regular: ( ) Política ( ) Religiosa ( ) Social /Lazer
- Quantas Vezes por semana? _____ - Quantas Horas? _____

- Utiliza o serviço de saúde: ( ) Convênio ( ) Público ( ) Regul. ( ) Não usa

Número	Idade	Escol.	Renda fam.(R$)	Nºpes. Dom.	Per capta(R$)	Score - QSP	Score - CIS-R	Caso	Ans.	Caso	Depres.	Caso
1	41	1	515,00	12	42,92	0,74	33	S	11	S	18	S
2	21	0	400,00	1	400,00	0,37	2	N	15	S	3	N
3	22	7	600,00	4	150,00	0,44	39	S	9	S	10	S
4	20	4	480,00	2	240,00	0,48	21	S	9	S	11	S
5	52	3	400,00	2	200,00	0,26	5	N	5	N	4	N
6	43	0	600,00	3	200,00	0,32	0	N	6	N	2	N
7	34	5	260,00	5	52,00	0,56	36	S	15	S	8	S
8	30	0	200,00	2	100,00	0,47	24	S	13	S	5	N
9	40	2	350,00	5	70,00	0,37	3	N	5	N	7	N
10	45	0	650,00	9	72,22	0,49	1	N	4	N	4	N
11	53	0	700,00	3	233,33	0,27	3	N	4	N	3	N
12	34	7	600,00	7	85,71	0,41	12	S	10	S	4	N
13	27	5	450,00	2	225,00	0,19	1	N	6	N	1	N
14	30	5	300,00	6	50,00	0,34	4	N	9	S	9	S
15	26	7	500,00	6	83,33	0,58	24	S	13	S	4	N
16	31	5	600,00	6	100,00	0,48	15	S	6	N	6	N
17	40	8	350,00	2	175,00	0,74	36	S	15	S	11	S
18	36	2	180,00	1	180,00	0,52	25	S	13	S	6	N
19	39	4	600,00	3	200,00	0,40	23	S	7	N	8	S
20	49	4	270,00	2	135,00	0,30	0	N	2	N	1	N
21	34	2	500,00	6	83,33	0,27	4	N	7	N	2	N
22	40	7	350,00	2	175,00	0,41	11	N	13	S	7	N
23	48	1	400,00	6	66,67	0,50	16	S	13	S	11	S
24	52	1	340,00	2	170,00	0,49	8	N	7	N	6	N
25	49	1	500,00	5	100,00	0,14	0	N	0	N	0	N
26	56	0	650,00	3	216,67	0,48	28	S	11	S	17	S
27	26	4	600,00	3	200,00	0,28	3	N	4	N	1	N
28	27	5	300,00	3	100,00	0,43	11	N	12	S	5	N
29	21	6	300,00	3	100,00	0,26	2	N	9	S	1	N
30	44	5	1.000,00	8	125,00	0,22	0	N	1	N	1	N
31	43	1	600,00	1	600,00	0,36	9	N	6	N	5	N
32	20	8	800,00	4	200,00	0,26	21	S	7	N	3	N
33	51	7	2.500,00	7	357,14	0,43	22	S	8	S	7	N
34	38	10	900,00	5	180,00	0,54	19	S	8	S	9	S
35	34	2	283,00	4	70,75	0,36	4	N	7	N	13	S
36	43	5	300,00	2	150,00	0,53	20	S	13	S	10	S
37	52	3	300,00	7	42,86	0,52	24	S	11	S	13	S
38	25	4	400,00	4	100,00	0,30	2	N	10	S	4	N

Número	Idade	Escol.	Renda fam.(R$)	Nºpes. Dom.	Per capta(R$)	Score - QSP	Score - CIS-R	Caso	Ans.	Caso	Depres.	Caso
39	35	5	300,00	1	300,00	0,43	14	S	8	S	5	N
40	42	5	600,00	3	200,00	0,40	10	N	11	S	6	N
41	26	4	1.500,00	5	300,00	0,49	11	N	11	S	11	S
42	39	1	1.000,00	6	166,67	0,11	0	N	0	N	4	N
43	26	0	500,00	6	83,33	0,26	0	N	0	N	1	N
44	36	8	500,00	1	500,00	0,66	36	S	13	S	10	S
45	22	0	600,00	5	120,00	0,24	3	N	4	N	4	N
46	38	8	800,00	3	266,67	0,63	34	S	18	S	12	S
47	29	4	800,00	6	133,33	0,41	13	S	9	S	9	S
48	28	9	1.200,00	4	300,00	0,30	4	N	4	N	2	N
49	24	9	2.100,00	6	350,00	0,50	15	S	9	S	6	N
50	21	8	340,00	2	170,00	0,42	11	N	4	N	2	N
51	54	5	380,00	4	95,00	0,52	25	S	11	S	14	S
52	39	4	420,00	4	105,00	0,57	36	S	14	S	15	S
53	55	0	750,00	4	187,50	0,22	0	N	4	N	5	N
54	35	2	400,00	3	133,33	0,29	0	N	4	N	1	N
55	40	2	2.000,00	5	400,00	0,22	0	N	4	N	4	N
56	50	4	1.800,00	5	360,00	0,53	25	S	10	S	7	N
57	53	0	1.400,00	6	233,33	0,59	32	S	10	S	13	S
58	41	5	1.000,00	6	166,67	0,11	1	N	2	N	1	N
59	39	4	1.000,00	3	333,33	0,36	5	N	5	N	3	N
60	56	1	1.200,00	7	171,43	0,49	35	S	7	N	13	S
61	38	8	1.600,00	4	400,00	0,16	0	N	3	N	4	N
62	40	3	400,00	3	133,33	0,20	1	N	4	N	3	N
63	25	8	800,00	2	400,00	0,18	1	N	6	N	0	N
64	38	5	500,00	5	100,00	0,51	15	S	11	S	11	S
65	38	7	500,00	3	166,67	0,18	12	S	9	S	4	N

Número	EVE	nºEVE	Etnia	Altura	Massa	IMC	P.S	P.D	Sono	Ativ. Físi.	Tabagismo	Tempo	Etilismo	Vol.mês	Sit. Ocup.
1	S	3	B	1,72	55,00	18,6	130,0	80,0	4	N	S	3	S	4,8	E
2	S	1	B	1,63	55,00	20,7	120,0	80,0	6	S	N	0	S	0,5	E
3	N	0	N	1,60	60,00	23,4	130,0	80,0	8	N	S	8	S	0,6	D
4	N	0	N	1,76	72,00	23,2	150,0	95,0	8	N	S	2	S	9,6	E
5	N	0	B	1,70	59,00	20,4	112,0	74,0	8	N	S	30	S	0,1	D
6	N	0	B	1,63	77,00	29,0	102,0	70,0	8	N	S	30	S	4,8	E
7	S	2	B	1,61	56,00	21,6	130,0	90,0	5	N	S	13	S	19,2	D
8	N	0	N	1,67	75,00	26,9	115,0	75,0	8	S	S	15	N	0,0	D
9	S	1	B	1,64	57,00	21,2	110,0	80,0	8	S	S	10	N	0,0	D
10	N	0	N	1,65	80,00	29,4	140,0	85,0	8	N	S	30	N	0,0	E
11	N	0	B	1,70	74,00	25,6	130,0	90,0	7	N	S	30	S	6,0	D
12	S	1	B	1,73	65,00	21,7	125,0	80,0	8	S	S	10	S	7,2	E
13	N	0	B	1,51	52,00	22,8	115,0	80,0	4	N	S	4	S	1,2	E
14	N	0	B	1,73	78,00	26,1	120,0	80,0	8	N	S	15	N	0,0	D
15	S	1	B	1,74	70,00	23,1	110,0	75,0	7	N	N	0	S	3,2	D
16	S	1	N	1,80	118,00	36,4	150,0	90,0	4	N	N	0	S	14,4	E
17	N	0	N	1,61	68,00	26,2	130,0	80,0	8	N	N	0	S	1,2	D
18	S	1	N	1,67	72,00	25,8	130,0	85,0	8	N	N	0	S	24,0	D
19	N	0	B	1,60	56,00	21,9	110,0	80,0	8	S	N	0	S	48,0	D
20	N	0	B	1,68	73,00	25,9	130,0	95,0	8	N	S	30	S	33,6	E
21	S	2	N	1,70	73,00	25,3	130,0	80,0	6	N	S	12	N	0,0	D
22	N	0	B	1,65	66,00	24,2	125,0	90,0	8	N	S	20	S	3,6	D
23	S	2	B	1,68	86,00	30,5	110,0	90,0	7	N	N	0	N	0,0	D
24	N	0	B	1,66	75,00	27,2	125,0	90,0	7	N	N	0	N	0,0	E
25	N	0	N	1,55	56,00	23,3	160,0	90,0	5	N	S	18	N	0,0	E
26	N	0	B	1,68	70,00	24,8	125,0	85,0	8	N	S	30	N	0,0	D
27	N	0	N	1,60	66,00	25,8	120,0	80,0	8	S	N	0	N	0,0	D
28	S	2	B	1,67	56,00	20,1	120,0	75,0	8	S	N	0	S	24,0	D
29	N	0	B	1,66	63,00	22,9	110,0	80,0	9	N	N	0	S	1,2	D
30	N	0	B	1,65	59,00	21,7	120,0	80,0	8	S	S	30	S	21,6	E
31	S	1	B	1,71	60,00	20,5	130,0	85,0	8	N	S	25	S	60,0	D
32	N	0	N	1,80	73,00	22,5	120,0	80,0	9	S	N	0	N	0,0	D
33	N	0	B	1,84	85,00	25,1	150,0	90,0	4	N	N	0	N	0,0	E
34	N	0	B	1,78	79,00	24,9	150,0	90,0	4	N	N	0	S	1,2	E
35	S	2	B	1,70	68,00	23,5	110,0	70,0	4	N	S	20	N	0,0	D
36	S	1	B	1,64	60,00	22,3	110,0	70,0	7	N	S	30	S	33,6	D
37	S	1	N	1,70	73,00	25,3	125,0	80,0	7	N	S	30	N	0,0	D
38	S	1	N	1,87	91,00	26,0	110,0	75,0	10	N	S	0,2	S	56,0	D

Número	EVE	nºEVE	Etnia	Altura	Massa	IMC	P.S	P.D	Sono	Ativ. Físi.	Tabagismo	Tempo	Etilismo	Vol.mês	Sit. Ocup.
39	N	3	B	1,68	62,00	22,0	100,0	70,0	7	N	S	20	S	4,8	D
40	N	0	B	1,70	65,00	22,5	115,0	80,0	7	N	S	15	N	0,0	D
41	S	1	B	1,66	70,00	25,4	120,0	80,0	8	N	S	7	N	0,0	E
42	N	0	N	1,62	67,00	25,5	130,0	90,0	9	N	N	0	S	28,8	D
43	N	0	B	1,60	68,00	26,6	130,0	75,0	9	N	S	10	S	15,6	D
44	S	2	B	1,70	65,00	22,5	130,0	75,0	4	N	N	0	S	4,8	D
45	N	0	B	1,70	60,00	20,8	128,0	80,0	6	N	S	10	S	0,0	E
46	N	0	B	1,68	62,00	22,0	130,0	90,0	8	N	S	15	S	50,4	E
47	S	1	N	1,66	60,00	21,8	105,0	75,0	6	N	S	15	S	24,0	D
48	N	0	B	1,62	55,00	21,0	120,0	85,0	8	N	S	13	S	1,2	E
49	N	0	B	1,72	78,00	26,4	125,0	65,0	3	N	S	4	S	1,2	E
50	N	0	N	1,80	64,00	19,8	120,0	70,0	8	N	N	0	S	7,2	D
51	S	2	B	1,72	76,00	25,7	140,0	90,0	8	N	N	0	S	2,4	E
52	S	2	B	1,65	103,00	37,8	140,0	95,0	5	N	N	0	S	2,4	D
53	N	0	N	1,62	66,00	25,1	130,0	65,0	8	N	N	0	N	0	E
54	S	2	B	1,72	62,00	21,0	110,0	60,0	8	N	S	20	N	0,0	D
55	N	0	N	1,75	98,00	32,0	125,0	70,0	8	N	N	0	N	0	E
56	S	1	B	1,65	72,00	26,4	130,0	65,0	8	N	S	30	N	0	E
57	N	0	N	1,71	97,00	33,2	120,0	80,0	3	N	N	0	N	0	D
58	N	0	B	1,60	65,00	25,4	120,0	70,0	8	N	S	30	S	14,4	E
59	N	0	N	1,80	86,00	26,5	130,0	85,0	7	N	N	0	S	1,2	E
60	N	0	N	1,66	78,00	28,3	140,0	85,0	3	N	N	0	S	8,4	D
61	N	0	B	1,68	74,00	26,2	120,0	80,0	6	N	N	0	S	24	D
62	S	1	B	1,73	80,00	26,7	115,0	80,0	8	N	N	0	S	33,6	E
63	N	0	B	1,76	90,00	29,1	110,0	70,0	8	N	N	0	S	28,8	E
64	N	0	N	1,75	94,50	30,9	135,0	90,0	7	N	N	0	S	12,8	D
65	S	1	N	1,75	86,00	28,1	130,0	85,0	8	N	S	15	S	12	D

				CORTISOL										
Número	**IL-6**	**TNF**	**PCR**	**hora**	**0**	**hora**	**30**	**hora**	**60**	**hora**	**12**	**hora**	**20**	**RCA**
1	10,000	2,881	1,500	06:30	0,962	07:00	1,589	08:00	1,439	12:00	0,844	19:00	1,191	0,627
2	2,483	2,693	0,177											
3	0,894	1,993	0,049	07:00	0,875	07:30	0,865	07:50	0,908	12:00	0,782	20:00	0,552	
4	0,629	2,357	0,070	06:15	0,690	06:40	0,800	07:10	1,289	11:35	0,678	19:30	0,180	0,110
5														
6	3,047	2,192	0,096	05:00	0,773	05:30	1,013	06:00	0,962	11:30	0,437	20:32	0,163	0,240
7	2,333	1,855	0,047	04:46	1,296	05:40	2,296	06:50	2,683	12:15	2,573	19:20	1,886	1,000
8	1,875	2,464	0,095	06:04	0,651	06:35	0,844	07:05	0,518	17:30	0,349	22:04	0,126	0,193
9	3,211	0,538	0,137	06:00	1,087	08:21	0,967	09:12	1,006	12:17	0,792			
10	1,645	3,608	0,193	05:30	1,144	06:00	2,064	06:30	1,717	12:00	0,647	20:00	0,271	0,920
11														
12	3,838	2,013	0,308	05:50	0,842	06:30	0,887	06:55	0,979	11:50	1,392	20:00	1,575	0,045
13	2,553	5,298	0,056	04:50	0,192	05:35	0,360	05:55	0,337					0,168
14														
15	1,696	5,446	1,140	07:00	0,860	07:30	0,906	08:00	0,932	13:30	0,803	20:00	0,220	0,046
16	0,833	2,526	0,095	04:00	0,444	04:30	0,549	05:00	0,474					0,105
17	4,399	2,757	1,090	06:30	0,262	07:00	0,550	07:30	0,445	12:00	0,383	20:00	0,121	0,288
18	2,438	4,786	0,632	06:30	0,725	07:10	1,158	07:30	1,240	12:00	0,510	20:00	0,163	0,433
19	7,196	5,313	0,120											
20	2,861	3,368	0,135	07:00	0,791	07:30	1,522	08:20	1,795		0,602			0,731
21	1,598	3,493	0,017	05:15	0,820	05:45	1,856	06:15	1,034	12:00	0,672	20:00	0,299	1,036
22	3,693	4,993	0,014	06:00	1,144	06:30	2,146	07:00	1,596					1,002
23	1,665	3,906	0,402	06:00	0,656	06:30	1,150	06:30	0,987	12:00	0,481	20:00	0,200	0,494
24	0,750	8,630	0,176	06:30	1,082	07:10	1,100	07:35	0,953	12:00	0,339	21:00	0,109	0,018
25	3,022	0,953	0,065	04:00	0,860	04:30	0,927	05:00	0,941	12:00	0,391	20:00	0,253	0,067
26	3,876	1,180	0,700	06:40	0,864	07:10	1,146	07:40	0,674	12:00	0,719	20:00	0,339	0,282
27	2,688	2,137	0,080	06:45	1,049	07:15	1,063	07:45	0,598	13:30	0,476	20:30	0,151	0,014
28	0,877	1,626	0,020	06:03	0,273	06:33	0,868	07:03	0,845					0,595
29	1,298	2,627	0,650	07:00	0,722	07:30	1,6015	08:00	1,216	12:30	0,6455	20:00	0,226	0,880
30	6,216	1,387	0,090	06:30	0,885	07:10	1,1935	07:35	1,198	12:00	0,4195	19:50	0,252	0,309
31														
32	0,677	1,187	0,020	07:30	1,191	08:00	0,910	08:35	0,693	11:30	0,662	20:20	0,341	
33	1,696	7,276	0,076	04:20	0,583	04:50	1,424	05:20	1,139					0,841
34	0,372	0,99	0,024	06:21	0,834	06:50	1,258	07:24	0,785	12:00	0,553	19:30	0,342	0,424
35		2,449	0,291	07:00	0,806	07:30	2,308	08:10	1,090	13:00	0,874	20:30	0,790	1,502
36	3,36	1,34	0,206	04:50	0,795	05:20	0,871	05:50	0,720					0,076
37														
38	0,627	1,402	0,016	07:00	0,730	07:30	1,060	08:00	1,020	13:10	0,438	19:40	0,150	0,330

Número	IL-6	TNF	PCR	hora	0	hora	30	hora	60	hora	12	hora	20	RCA
39	3,511	2,137	0,037	07:00	0,900	07:30	1,130	08:00	1,010					0,230
40														0,000
41	3,391	2,619	0,061	04:59	1,024	05:33	1,924	06:01	1,350					0,900
42	1,921	3,527	0,035	06:15	0,660	06:45	0,690	07:20	0,675					0,030
43	0,775	1,448	0,047	06:00	0,735	06:35	1,300	07:00	0,677	12:00	0,450	20:00	0,410	0,565
44														
45	1,03	4,966	0,050											
46	10	3,619		07:00	0,610	07:35	1,500	08:00	1,458	11:40	0,823	20:05	0,641	0,890
47	1,51	1,448	0,089	06:10	1,080	06:45	1,570	07:15	1,460	12:00	1,070	19:30	0,523	0,490
48	0,986	1,526	0,284	06:20	0,600	06:50	0,850	07:20	0,804	12:00	0,419	20:00	0,167	0,250
49	2,795	1,837	0,016	06:00	0,339	06:30	0,307	07:00	0,327	12:30	0,321	20:30	0,291	
50				07:50	0,365	08:20	0,622	08:45	0,293	12:35	0,251	20:30	0,135	0,257
51	3,692	1,563		nc										
52	4,083	1,884	0,076	07:20	0,711	07:55	0,861	08:20	0,770	12:45	0,514	21:00	0,213	0,150
53	5,54	1,971	1,010	06:30	0,235	07:00	0,373	08:00	0,311	13:00	0,144	20:45	0,105	0,138
54	1,106	1,387	0,028	05:00	0,273	05:30	0,678	06:30	0,654	12:00	0,354	20:00	0,104	0,405
55	0,925	1,107	1,190	06:00	0,091	06:30	0,101	07:30	0,093	12:00	0,087	20:00	0,072	0,010
56	2,551	2,798	0,133	08:00	0,342	08:35	0,457		0,353	12:00	0,293	20:00	0,110	0,115
57	1,595	2,337	0,362	06:15	0,319	06:45	0,541	07:15	0,457	12:00	0,220	21:00	0,110	0,222
58	0,891													
59	4,938	2,652	0,313	06:00	0,846	06:30	0,693	07:10	0,572	12:00	0,293	19:45	0,153	
60	2,274	1,955	0,272	06:00	0,750	06:30	1,190	07:00	1,021	12:10	0,255	20:00	0,203	0,440
61	1,834		0,061	07:00	0,850	07:30	1,591	08:00	1,030	14:00	0,667	20:00	0,163	0,741
62	1,095	1,884	0,083	06:00	0,737	06:30	0,796	07:00	0,592	13:00	0,235	20:15	0,105	0,059
63	0,723	2,401	0,055	06:50	0,647	07:20	0,866	07:50	0,722	11:50	0,345	20:00	0,110	0,219
64	1,562	3,085	0,090	05:30	0,744	06:00	0,932	06:30	0,818	12:00	0,406	20:00	0,231	0,188
65	1,044	1,947	0,1	07:03	0,341	07:43	0,868	08:05	0,651	11:30	0,342	19:25	0,123	0,527

ANEXO 8 – Trabalhos apresentados em congressos e artigo submetido.

- Pôster apresentado no Ninth Symposium On Catecholamines And Other Neurotransmitters In Stress; June 16 – 21, 2007; Smolenice Castle, Slovakia.

SALIVARY CORTISOL LEVELS IN BRAZILIAN CITIZENS OF DISTINCT SOCIOECONOMIC AND CULTURAL LEVELS

Garcia M.C.[1], Bella G.P[1]., Souza A.L., Grassi-Kassisse D.M. [1], Tacla A.P. [3], Spadari-Bratfisch R. C.[1,2] *Depto Fisiologia e Biofísica, IB, UNICAMP, Campinas[1], Depto Ciências da. SAÚDE, UNIFESP[2], Santos, Atma Desenvolvimento Humano, São Paulo[3], SP, BRASIL.*

The socioeconomic status (SES) is a well-established risk factor for poor health, the poorer the SES the worse prospects for health outcomes. There are only a few reports on the relationship between low SES and stress markers in developing countries, where the social differences are accentuated, the social support is deficient, and the public violence index is alarmingly high.

OBJECTIVE: to analyze the perceived stress index, the basal salivary cortisol levels and rhythm, and the awakening cortisol response in two groups of different SES living in the state of Sao Paulo, southeast region of Brazil, in order to determine whether these levels correlate with SES.

MATERIAL AND METHOD

Participants: 86 subjects (35 men and 51 women), 20-45 year-old, classified in two categories: low (LSES, 22 men and 20 women) and high socioeconomic status (HSES, 13 men and 31 women).

Perceived stress index was determined by the Levenstein's questionaire (J. Psychosom. Res., 37:19, 1993).

Saliva samples were collected for determination of the salivary cortisol levels, cortisol diurnal rhythm and awakening cortisol response.

Cortisol levels were determined by EIA (DSL, Webster, Texas, USA)

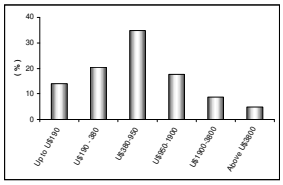
RESULTS

Age and socioeconomic characteristies of the low socioeconomic status (LSES) and high socioeconomic status (HSES) groups

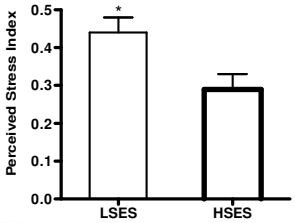
	n	Age(years)	Montly income (US$)	Monthy income[1]	Formal Education (years)
LSES	42	34 ± 2.5	228 ±15	up to 4	5.57 ± 0.54
HSES	44	39 ± 2.2	3650 ± 399	> 5	20.17 ± 0.40

Number of Brazilian minimum wage income

Percent of the population in each income range

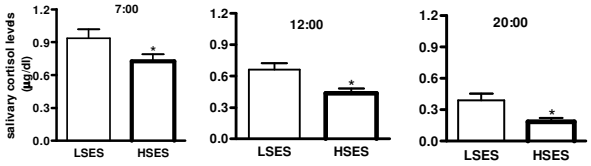


Perceived Stress Index in LSES and HSES

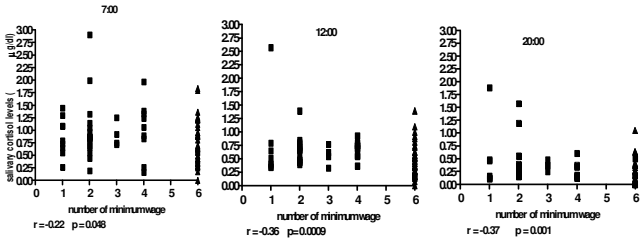


Financial Support: FAPESP

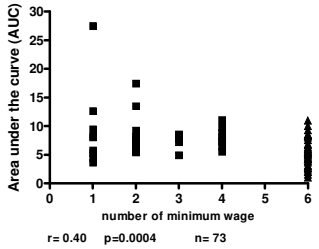
SCL at 7:00, 12:00 and 20:00 h in LSES and HSES groups. * means difference statistically significant between groups (Student's *t test,* P<0.05)



Spearman correlation between montly income and SCL at 7:00, 12:00 and 20:00 h in the LSES (■) and HSES (▲) groups.



Spearman correlation between area under the curve and number of minimum wage in the LSES (■) and HSES (▲) groups.



Salivary cortisol levels (µg /dl) immediately after awakening, 30 minutes after and the salivary awakening response (ACR)

	n	awakening cortisol	30 min after	ACR
LSES	34	0.86±0.09	1.23±0.10	0.38±0.05
HSES	24	0.68±0.07	1.16±0.08	0.48±0.07

n= number of volunteers; differences were not statistically significant (Student *t* test; p>0.05).

CONCLUSION: the LSES is associated with high levels of PSI and SCL. Because in the developing countries the LSES population corresponds to about 30% of the total population this picture might have a great impact on public health policies and costs. Such impact remains to be analysed. Also deserve to be analysed the correlation between this group stress levels and associated diseases.

- Pôster apresentado no 41st Congress of the Brazilian Physiological Society & Joint Meeting with The Physiological Society, em Ribeirão Preto, de 27 a 30 de agosto de 2006.

STRESS, PSYCHIATRIC MORBIDITY AND INFLAMMATORY MARKERS IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT SOCIOECONOMIC STATUS

Souza, AL[1], Grassi-Kassisse,DM[1]; Spadari-Bratfisch, RC[1,2].

1- Instituto de Biologia, Depto de Fisiologia e Biofísica, Laboratório de Estudos do Estresse, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

2- Departamento de Ciências da Saúde, UNIFESP, Santos, SP, Brasil.

Abstract: The aim of this study was to determine the perceived stress index (PSI), psychiatric morbidity and serum levels of IL-6, TNF-α and C-reactive protein (CRP) in individuals with different SES. **Methods:** Twenty-eight adult male were assessed. They were categorized in two groups: LSES (34±2.5 year-old; n=16; < 8 years education; monthly income < US$ 300) and high SES (HSES; 39±2.2 year-old; n=12; > 16 years education; monthly income > US $1.500). To assess stress levels and psychiatric morbidity the Perceived Stress Questionnaire (PSQ) and the Revised Clinical Interview Schedule (CIS-R) were used. IL-6 and TNF-α were assayed by ELISA (RD System); CRP was analysed by Immunonephelometric method (Dade Boehring). **Results:** LSES scored higher than HSES in the PSQ (0.44±0.04 *vs* 0.29±0.04; p<0.05) and CIS-R (16.1±3.6 *vs* 5.75±2.8; p<0.05) and presented higher prevalence of mental disorders (83 *vs* 17%). There was a positive correlation between PSI and CIS-R score (r=0.82; p<0.001).There were no significant differences between groups in the serum levels of TNF-α (2.76±0.40 *vs* 2.00±0.40 pg/ml) and CRP (2.05±0.80 *vs* 2.00±0.60 mg/L); IL-6 serum levels presented significant difference (2.10±0.30 *vs* 1.20±0.30 pg/ml). **Conclusion:** The low SES presented higher prevalence of perceived stress, psychiatric morbidity and IL-6 serum levels. However, in the sample analysed here CRP and TNF-α were not altered.

INTRODUCTION

- Low socio-economic status (LSES) is a well-established risk factor for poor health in developed countries; the poorer the SES the worse prospects for health outcomes.
- The integrity of the immune and neuroendocrine responses is central to resistance and susceptibility to morbidity, including inflammatory and mental diseases. Glucocorticoids are modulators of the immune system and had been reported to be higher in LSES individuals.
- There are no reports on immune and endocrine profile of LSES individuals living in developing countries.

OBJECTIVES

- to compare the perceived stress index (PSI), psychiatric morbidity and serum levels of IL-6, TNF-α and C-reactive protein (CRP) in Brazilians of LSES or high SES (HSES).

METHODS

- **Subjects**: twenty-eight adult men who volunteered and declared good health were categorized in two groups:
  - LSES: < 8 years education; monthly income < US$ 300
  - HSES: > 16 years education; monthly income > US $1500
- **Instruments**: Perceived Stress Questionnaire (PSQ)
  - Revised Clinical Interview Schedule (CIS-R)
  - Seric IL-6 and TNF-α assayed by ELISA (RD System).
  - Seric CRP analysed by Immunonephelometry (Dade Boehring).
- **Statistical analysis**: data are given as means ± SEM.
  - Mann-Whitney test was used to compare groups.
  - Spearman coefficient was used for correlation analysis.
  - * = *p* values ≤ 0.05 = statistically significant differences.

RESULTS

Table 1 –Age and Socioeconomic characteristics of the LSES and HSES groups.

	N	*Age*	*monthly housing income (US $)*	*monthly per capita income (US $)*	*Educational level (years)*
LSES	16	34±2,5	228 ± 17	75 ± 12	3,69 ± 0,70
HSES	12	39±2,2	3650 ± 399 *	1595 ± 174 *	20,17 ± 0,40 *

Figure 1. Perceived stress index and CIS-R score.

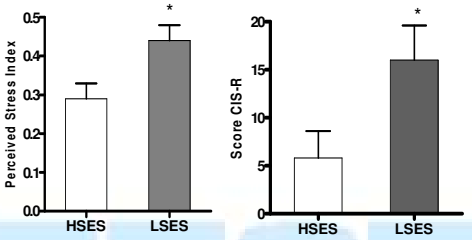


Figure 2. Psychiatric Morbidity Prevalence

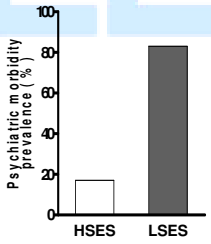


Figure 3. Correlation between PSI and CIS-R score.

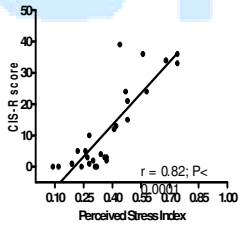
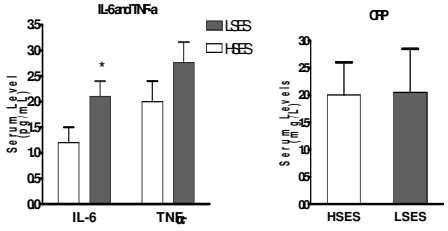


Figure 4. Inflammatory markers in the LSES and HSES groups .



CONCLUSION

- Subjects on LSES presented higher perceived stress and psychiatric morbidity than those of HSES.
- IL-6 serum levels were higher in LSES subjects than those of HSES subjects, whereas there were not differences in TNF-α and CRP serum levels between groups.
- These results are pioneer in brazilian subjects and are similar to those previously reported for LSES individuals living in developed countries.

Financial Support: FAPESP e FAEP/UNICAMP

- **Artigo submetido ao periódico "Annals of the New York Academy of Sciences".**

SALIVARY CORTISOL LEVELS IN BRAZILIAN CITIZENS OF DISTINCT SOCIOECONOMIC AND CULTURAL LEVELS

Márcia C. Garcia[1], Aglecio Luiz de Souza[1], Geruza P. Bella[1], Dora M. Grassi-Kassisse[1], Artur P. Tacla[2] and Regina C. Spadari-Bratfisch[1,3]

[1]Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

[2]Atma Desenvolvimento Humano, São Paulo, SP

[3]Department of Health Sciences, Federal University of São Paulo (UNIFESP), Santos, SP

Running title – Salivary cortisol levels and socioeconomic status

Author for correspondence: R.C. Spadari-Bratfisch

Departamento de Ciências da Saúde

Campus da Baixada Santista, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Rua Ana Costa, 95

11060-001 Santos, SP, Brazil

Phone/Fax number: 55 (13) 3222 2048

Email: regina.spadari@unifesp.br

Financial support: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Summary

We have analyzed the perceived stress index (PSI), the basal salivary cortisol levels, and the awakening cortisol response in 85 volunteers of low (LSES) and high socioeconomic status (HSES). The LSES presented higher PSI and basal salivary cortisol levels, non-altered awakening cortisol response or cortisol diurnal rhythm. We have concluded that the LSES is associated with high PSI and salivary cortisol levels which could impact negatively in health and it is related to the daily life stress experienced by LSES group. Because the LSES corresponds to about 30% of the total Brazilian population and it might have a great impact on public health policies and costs.

Key words: stress, socioeconomic status, salivary cortisol levels

Introduction

The socioeconomic status (SES) is considered a well-established risk factor for poor health, the poorer the SES the worse prospects for health outcomes[1,2]. SES gradients in disease risk are partially explained by bad health related with behaviors, and partially by environmental conditions that people at lower SES are exposed[3]. There are only a few reports on the relationship between low SES and stress markers in people leaving in developing countries[4,5,6], including the Brazilian population, where the social differences are accentuated, the social support is deficient, and the public violence index is alarmingly high[7].

Stressors whether they were physical or psychological, activate several neural pathways including the hypothamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. One of the consequences is the increase in the cortisol plasma levels that superimpose to the endogenous corticosteroids circadian rhythm. The cortisol rhythm might be altered by the low SES[8], psychosocial work or domestic environment[9], conditions that determine chronic psychosocial stress, and contribute to the prevalence of severe illnesses.

Because there is a good correlation between stress and cortisol plasma levels and between this last with the salivary cortisol levels the analysis of the salivary cortisol levels has been considered a good physiological indicator of the stress response concerning to the activation of the HPA axis[10].

In this paper we have analyzed the perceived stress index, e basal salivary cortisol levels and rhythm, and the awakening cortisol response in two groups of different socioeconomic status living in the state of Sao Paulo, southeast region of Brazil, in order to determine whether these levels correlate with SES.

Material and method

Thirty-five men and 51 women, 20-45 year-old, volunteered to participate in response to a public notification and signed the Informed Consent Term. They were distributed in two groups: low and high socioeconomic status (LSES and HSES, respectively), according to years of formal education, average wage income, occupational level, family profile, and posessions of some items at home (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE). All participants reported use of no medication. This study was approved by the Institutional Ethics Committee and it was conducted according to the principles of the Helsinki Declaration.

To assess perceived stress index, the Perceived Stress Questionnaire[11] was used. The questionnaires were fulfilled by the volunteers in the presence of the researcher.

The participants were given written and verbal instructions on how to collect the saliva samples and a plastic bag containing five collecting tubes (Sarstedt, Numbrecht, Germany). They were strongly recommended to fast, to refrain from smoking and not to brush their teeth for at least 30 min before taking the samples. After saliva sampling, the salivettes were centrifuged (4°C, 20 min, 2800 rpm) and frozen (-20^{o}C). Saliva samples were collected in the same regular working day immediately after awakening, 30 min after that, at 7:00, 12:00 and 20:00 h.

In the analysis moment, the samples were thawed and cortisol levels were assayed by EIA kits (Diagnostic Systems Laboratories Inc., Webster, TX, USA). The inter-assay and intra-assay coefficient of variation were 6.9 and 6.2%, respectively.

Data are presented as means ± sem. The groups were compared by Student's *t* test or Analysis of Variance and Man-Whitney test and Spearman correlation. Differences were considered significant when $P<0.05$.

Results

Table 1 shows that there was no difference in the mean age between groups, but they are statistically different concerning to monthly income wage and years of education, characteristics of the huge social differences observed in developing countries. The LSES group perceived stress index (0.44 ± 0.04) was higher than the HSES (0.29 ±0.04) (Fig. 1).

The salivary cortisol levels were higher in the morning than at noon and both were higher than in evening, in both groups, indicating that the cortisol diurnal rhythm has been preserved. The salivary cortisol levels were higher in the LSES group than the HSES group in all the three collected samples (Fig. 2). Nevertheless, the awakening cortisol response (ACR)[10] was not different between groups (Table 2).

There was a negative correlation between monthly income wage and salivary cortisol levels, expressed as the area under the curve (Fig. 3).

Discussion

The results presented here have shown that the LSES group compared to the HSES group presented higher perceived stress index, higher basal salivary cortisol levels with no alteration on the ACR or the cortisol diurnal rhythm. These two populations present a huge difference in the SES, and correspond to the two extremes of the social pyramid in Brazil.

The perceived stress index was higher in the LSES group than in the HSES and higher than the index reported for a healthy Spanish sample[12] , but it was similar to that determined in a group presenting physical morbidity[13]. The social conditions in which these LSES group lives is associated with several daily stressors such as high levels of psychosocial and financial stress, high levels of violence and lower levels of social support. Moreover, stress levels can be partially explained by bad health related to behaviors such as smoking, food choice and alcohol consumption. They present higher basal salivary cortisol levels compared to the HSES group. The differences between these two groups were significant even though considering that the basal SCL present a great variability among individuals and from day to day in the same individual.

Different from the basal SCL, the ACR shows a high degree of intra-individual stability[14] and it has been proposed to measure the level of psychological stress in daily life. There were no differences in the ACR between the LSES and the HSES groups analyzed here. However, it is important to mention that the adhesion to the collecting protocol for ACR is very poor and this index has been questioned in the literature[10]. The salivary cortisol levels were higher in the LSES group than in the HSES in all the three samples collected. The rise in the cortisol in the morning may reflect anticipatory stress, which has been found to be important determinant of cortisol excretion in relation to a stress test[15]. The maintenance of high cortisol levels during the day, although declining according to the cortisol rhythm, might be related to the strains that the individual encounters during the day[16]. These combined factors create the allostatic load that might generate the conditions to morbidity.

Therefore, we have concluded that the LSES is associated with high levels of PSI and SCL. Considering that the HSES group also includes working men and women living in the same region and country, and exposed to similar general conditions, we might attribute these differences to the SES. Because in the developing countries the LSES population corresponds to about 30% of the total population (IBGE) this picture might have a great impact on public health polices and costs. Such impact remains to be analyzed.

References

1.Taylor, E., R.B. Briner & S. Folkard. 1997. Models of shift work and health: an examination of the influence of stress on shift work theory. Human Factors 39: 67-82.

2.Marmot, M., C.D. Ryff, L.L. Bumpass, 1997. Social inequalities in health: next questions and converging evidence. Soc. Sci. Med. 44: 901-910.

3. Kristenson, M., H.R. Eriksen, J.K. Sluiter, et al. 2004. Psychobiological mechanisms of socioeconomic differences in health. Soc. Sci. Med. 58: 1511-1522.

4. Cannino G. J., H.R. Bird, P.E. Shrout, et al. 1987. The prevalence of specific disorders in Puerto Rico. Arch Gen Psychiatry 44: 727 - 735.

5. Almeida-Filho, N., J.J. Mari, E. Coutinho, et al. 1997. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. Br. J. Psychiatry 171: 524 - 529.

6. Araya, R. G. Lewis, G. Rojas, et al. 2003. Education and income: which is more important for mental health? J. Epidemiol. Community Health, 57: 501-505.

7. Andrade, L., E.E. Walters, V. Gentil, et al. 2002. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 37: 316-325.

8. Steptoe, A., S. Kunz-Ebrecht, N. Owen, et al. 2003. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. Psychosomatic Medicine 65: 461-470.

9. Adam, E.K. & M.R. Gunnar. 2001. Relationship functioning and home and work demands predict individual differences in diurnal cortisol patterns in women. Psychoneuroendocrinology 26: 189-208.

10. Clow, A., L. Thorn, P. Evans, et al. 2004. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. Stress 7: 29-37.

11. Levenstein, S., C. Prantera, V. Varvo, et al. 1993. Development of the perceived stress questionnaire: a new tool for psychosomatic research. J. Psychosom. Res. 37:19-32.

12. Sanz-Carrillo, C., J. Garcia-Campayo, A. Rubio, et al. 2002. Validation of the Spanish version of the perceived stress questionnaire. J. Psychos. Res. 52: 167-172.

13. Levenstein, S., C. Prantera, V. Varvo, et al. 2000. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. Am. J. Gastroenterol. 95: 1213-1220.

14. Pruessner, J.C., O.T. Wolf, D.H. Hellhammer, et al.1997. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. Life Sci. 61: 2539-2549, 1997.

15. Gaab, J., N. Rohleder, U.M. Nader, et al. 2005. Psychological determination of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. Psychoneuroendocrinology 30: 599-610.

16. Smyth, J., M.C. Ockenfelds, L. Porter, et al. 1998. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. Psychoneuroendocrinology 23: 353-370.

Legend to the figures

Figure 1. Perceived stress index in the low (LSES) and high socioeconomic status (HSES) groups. * means difference statistically significant between groups (Man-Whitney test, P<0.05)

Figure 2. Mean (± epm) salivary cortisol levels (µg/dl) at 7:00 (A), 12:00 (B) and 20:00 (C) h in subjects of the low (LSES) and high socioeconomic status (HSES) groups. * means difference statistically significant between groups (Student's *t* test, P<0.05).

Figura 3. Spearman correlation between monthly income and salivary cortisol levels at 7:00 (A), 12:00 (B) and 20:00 (C) h in the LSES (■) and HSES (▲) groups.

Figure 4. Spearman correlation between number of minimum wage and area under the curve of salivary cortisol (µg/dl) in the LSES (■) and HSES (▲) groups.

Table 1 –Age and socioeconomic characteristics of the low socioeconomic status (LSES) and high socioeconomic status (HSES) groups

	n	age(years)	monthly income (US $)	monthly income[1]	Formal Education (years)
LSES	34	34 ± 2.5	228.00±15.50	up to 4	5.57 ± 0.54
HSES	24	39 ± 2.2	3650.00±399.00	higher than 5	20.17 ± 0.40

[1] montly income in number of Brazilian minimum wage income = US$ 190.00

Table 2. Awakening cortisol response (ACR) in the low socioeconomic status (LSES) and high socioeconomic status (HSES) groups

	n	awakening cortisol	30 min after	ACR
LSES	34	0.86±0.09	1.29±0.10	0.38±0.05
HSES	24	0.68±0.07	1.16±0.08	0.48±0.07

Data are means ± sem of cortisol levels in µg of cortisol/ dl of saliva; n = number of volunteers; * means difference statistically significant (P<0.05: Student t test).

Figure 1.

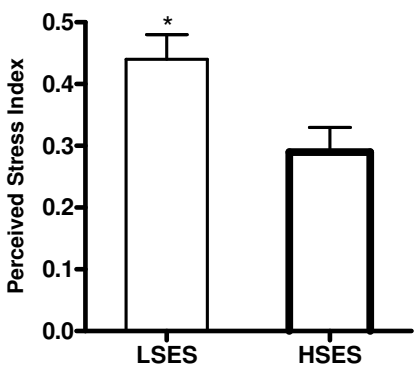


Figure 2.

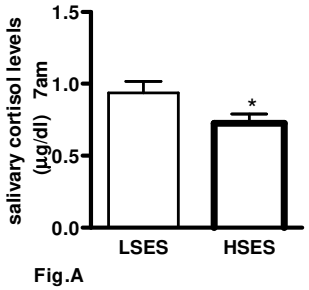


Fig.A

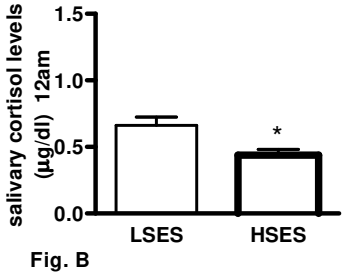


Fig. B

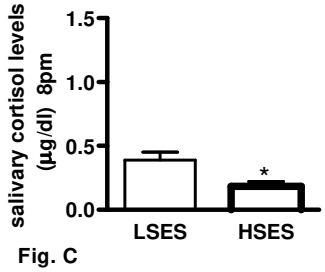


Fig. C

Figure 3.

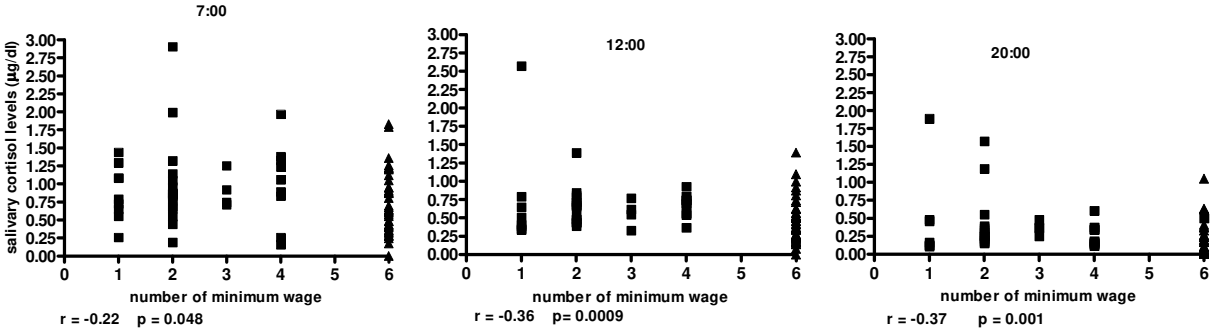
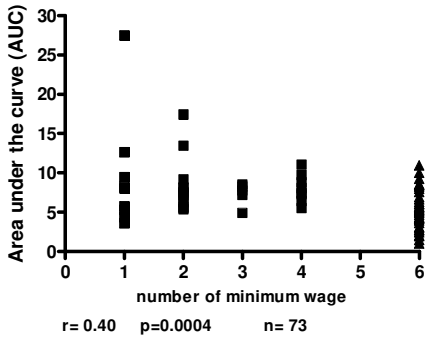



Figure 4.