

ESTRESSE E RESPOSTA IMUNOLÓGICA EM MULHERES MASTECTOMIZADAS DURANTE O TRATAMENTO COM TAMOXIFENO

STRESS AND IMMUNE RESPONSE IN WOMEN WITH MASTECTOMY DURING TREATMENT WITH TAMOXIFEN

ESTRÉS Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN MUJERES CON MASTECTOMÍAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO

Paula Cristina de Andrade Pires Olympio^I
Maria Helena Costa Amorim^{II}
Eliane de Fátima Almeida Lima^{III}

RESUMO: Este estudo teve como objetivo examinar a relação entre Imunoglobulina A salivar e o nível de estresse em mulheres mastectomizadas submetidas a tratamento com Tamoxifeno. Os dados foram obtidos através de entrevista realizada com 55 mulheres, com diagnóstico de câncer de mama que iniciaram o tratamento com Tamoxifeno no Hospital Santa Rita de Cássia, no município de Vitória/ES, no período de maio de 2007 a fevereiro de 2008. Para análise estatística de mediana, desvio padrão e teste não paramétrico de Wilcoxon foi utilizado o *Social Package Statistical Science*. Os resultados demonstraram que, nas mulheres em uso do Tamoxifeno, há mais de três meses, e com nível intermediário para estresse, ocorreu redução da secreção de Imunoglobulina A salivar. Conclui-se que o tamoxifeno pode influenciar na redução da resposta imunológica quando na presença de estresse em mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: Tamoxifeno; estresse; imunoglobulina A salivar; neoplasias da mama.

ABSTRACT: This study aimed at examining the relation between salivary immunoglobulin A and the level of stress in women with mastectomy on tamoxifen treatment. Data were obtained through interviews with fifty-five women diagnosed with breast cancer, who received treatment with tamoxifen, at the Hospital Santa Rita, in Vitória, ES, Brazil, from May, 2007 to February, 2008. For statistical analysis of median, standard deviation and Wilcoxon non-parametric test, the *Social Package Statistical Science* (SPSS) was used. Results showed that women with an intermediate level for stress showed reduction of salivary immunoglobulin A secretion after three months in use with Tamoxifen. It appears that tamoxifen can influence so as to reduce the immune response when in the presence of stress in women with breast cancer.

Keywords: Tamoxifen; stress; salivary immunoglobulin A; breast neoplasm.

RESUMEN: Este estudio tuvo como objetivo examinar la relación entre la inmunoglobulina A salival y el nivel de estrés en mujeres con mastectomías sometidas a tratamiento con Tamoxifeno. Los datos fueron obtenidos a través de entrevistas realizadas con 55 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que iniciaron tratamiento con Tamoxifeno en el Hospital Santa Rita de Cassia en el municipio de Vitória/ES - Brasil, en el período de mayo de 2007 a febrero de 2008. Para el análisis estadístico de la mediana, desviación estándar y test no paramétrico de Wilcoxon fue utilizado el *Social Package Statistical Science*. Los resultados demostraron que las mujeres que hacían uso de Tamoxifeno por mas de tres meses y tenían un nivel intermediario de estrés tuvieron una reducción en la secreción de inmunoglobulina A salival. Se concluye que el Tamoxifeno puede influenciar en la reducción de la respuesta inmunológica cuando el estrés está presente en mujeres con cáncer de mama.

Palabras clave: Tamoxifeno; estrés; inmunoglobulina A salival; neoplasias de mama.

INTRODUÇÃO

O câncer é visto pela sociedade como um processo irreversível cheio de significados e temores, que representa um grave e contínuo problema de saúde pública, sendo uma causa importante de morbidez e mortalidade. Essa patologia caracteriza-se como um

processo desordenado, que se iniciam quando uma célula normal sofre mutação genética do DNA, podendo invadir por metástase outras partes do corpo.

O câncer pode manifestar-se de diversas formas, entre essas o câncer de mama. É o segundo tipo de cân-

^IMestre em Saúde Coletiva. Professora Assistente do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil. E-mail: enf.paulinha@ig.com.br.

^{II}Doutora em Enfermagem. Professora Associada do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil. E-mail: mhcamorim@yahoo.com.br.

^{III}Mestre em Enfermagem. Professora Assistente do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil. E-mail: elianelima66@gmail.com.

cer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres. Para o Brasil, em 2010, válido também para o ano de 2011, foram estimados 49.240 novos casos, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres. Na Região Sudeste, o câncer de mama continua sendo o mais incidente no sexo feminino, com um risco estimado de 65 casos novos por 100 mil¹. Apesar de toda tecnologia aplicada para o câncer de mama, no Brasil, apenas 3,4% dos casos são detectados na fase inicial, enquanto 60% são diagnosticados em casos avançados, quando a doença já se tornou incurável².

Existem várias modalidades terapêuticas para o câncer de mama, como a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, a imunoterapia e a hormonioterapia. A seleção sobre qual modalidade utilizar vai depender do estágio clínico da doença, achados da mamografia, localização do tumor, história da cliente, tamanho e formato da mama³.

Entre essas modalidades, destacamos a hormonioterapia, que vem sendo muito utilizada no tratamento desse tipo de neoplasia, podendo atuar sobre o tumor inibindo a produção do estrogênio ou através de um antiestrogênio. Alguns estudos apontam que a agressividade dos tumores se deve ao fato de estarem relacionados ao estrogênio receptor (ER) positivo ou negativo¹.

Sabendo que, no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama, a mulher vivencia uma grande experiência de estresse e que poderá comprometer sua resposta imunológica, surgiu o seguinte questionamento: Será que essas mulheres em uso de Tamoxifeno (Tx) apresentam ou apresentarão nível de estresse alto após três meses de tratamento? A Imunoglobulina A salivar (IgAs) de mulheres mastectomizadas em uso de Tx podem ser alteradas após três meses de tratamento? Qual seria a relação com o estresse? Assim, o presente estudo teve por objetivo examinar a relação entre IgAs e os sinais e sintomas de estresse de mulheres mastectomizadas em uso de Tamoxifeno.

REFERENCIAL TEÓRICO

Quando no câncer de mama o estrogênio receptor (ER) é positivo, a alternativa mais utilizada para o tratamento é o do antiestrogênio Tamoxifeno (Tx)⁴. O Tx pertence a um grupo de compostos estruturalmente diferentes dos estrogênios pela capacidade de interagirem com o receptor de estrogênios, apresentando ação agonista em determinados tecidos, como o endometrial (aumentando o risco de câncer de endométrio), o ósseo (prevenindo a osteoporose pré e pós-menopausa) e o hepático (metabolismo lipoproteico), como também apresenta ação antagonista no epitélio mamário⁵. Apesar de ser bem tolerado pela maioria das mulheres, o Tx pode desencadear efeitos colaterais como fogaços, náuseas e vômitos, alterações menstruais, prurido vulvar e nervosismo⁶.

Sendo assim, quando o tratamento do câncer de mama é inevitável, a mulher é envolvida por diversos sentimentos como medo, angústia e dor, o que gera consequentemente estressores⁷. A mulher é diretamente atingida em sua imagem pessoal e em sua própria identidade, que irão refletir na sua autoestima e em seu valor próprio, além da presença de morbidade, aumentada pelos transtornos psiquiátricos⁸. Quanto mais importância a mulher dá às mamas, maior será o sentimento de perda após a cirurgia. Além disso, a agressividade do tratamento torna a caminhada do paciente oncológico muito penosa⁹.

O organismo está a todo momento exposto a vários estressores, devido ao fato de as pessoas estarem constantemente sujeitas à variação de estímulos. O estresse é o resultado das reações de adaptação do organismo às demandas externas, que são caracterizadas como agentes estressores¹⁰. O estresse é a resposta do organismo aos estímulos ou situações que possam colocar a vida do indivíduo em risco, requerendo maiores mobilizações dos sistemas corporais¹¹.

O agente estressor é um acontecimento, uma situação, uma pessoa ou um objeto capaz de proporcionar suficiente tensão emocional, portanto, capaz de induzir à reação de estresse. Os agentes estressores podem variar amplamente quanto à sua natureza, abrangendo desde componentes emocionais (internos), tais quais frustração, ansiedade, perda, doença e até componentes de origem ambiental, biológica e física (externos), como é o caso do ruído excessivo, da poluição, variações extremas de temperatura, problemas de nutrição e sobrecarga de trabalho¹².

O estresse prolongado pode desencadear ou agravar doenças e na fisiologia feminina pode alterar as funções reprodutoras, sensibilizadas pelas alterações do estrogênio, progesterona, prolactina e outros hormônios sexuais, acarretando desequilíbrio hormonal, que pode ser um fator na tensão pré-menstrual, em sintomas da menopausa, câncer de mama e uterino¹³.

A reação a um fator de estresse pode ser uma resposta adaptativa, com efeito protetor para o organismo, como no caso da resposta homeostática (estresse agudo) ou ser uma resposta deficiente, exacerbada ou recorrente, como no caso da carga alostática (estresse crônico)¹⁴. De qualquer forma, é fundamental ter em mente que a força dos estressores depende mais da sensibilidade do sujeito do que do valor do objeto, ou seja, depende de como e com que peso a pessoa valoriza o evento (interno ou externo), mais do que o evento em si¹².

O estresse influencia a capacidade de reação imunológica, quando provoca um desequilíbrio na homeostase corporal, acarretando uma resposta neuroendócrina do organismo contra fatores adversos. Dessa forma, o sistema hipotálamo-hipofise-

adrenal é ativado e, juntamente com o sistema neuro-imune-endócrino, inicia uma cascata de reações. Uma das principais etapas desse processo ocorre quando o estresse estimula o córtex adrenal a produzir glicocorticoides, cuja presença em excesso no organismo provoca efeitos maléficos no sistema imune, como a imunossupressão, caracterizando o estresse crônico¹⁵.

As células e moléculas responsáveis pela imunidade constituem o sistema imune e suas respostas coletivas coordenadas à introdução de substâncias estranhas compreendem a resposta imune. A resposta imunológica é realizada por dois sistemas: o sistema imune inato (SII) e o sistema imune adaptativo (SAI)¹⁶. Os componentes celulares do SII e do SAI formam um conjunto que desempenham função de defesa na saliva. Entre eles destaca-se a Imunoglobulina A (IgA). A Imunoglobulina A salivar (IgAs) é produzida pelos linfócitos B ativados e estão presentes em várias secreções humanas como lágrimas, saliva, leite e secreções mucosas do trato intestinal e da porção superior do trato respiratório^{14,17}.

Entretanto, a síntese de anticorpos no câncer pode estar comprometida ou exacerbada, determinando elevação ou redução nas concentrações de frações das imunoglobulinas¹⁸. Reconhecendo os efeitos nocivos que o estresse pode desencadear, a equipe responsável pelo paciente deve compreender e conhecer o poder que os fatores psicossociais exercem sobre ele. A falha em reconhecer essa influência, conseqüentemente, o prejuízo provocado no suporte psicossocial da família privará os pacientes do conforto, do amor, do apoio e do companheirismo de que eles precisarão durante o curso da sua doença¹⁹.

METODOLOGIA

Estudo de ensaio clínico aleatorizado com abordagem quantitativa, realizado no Programa de Reabilitação para Mulheres Mastectomizadas (PREMMA), no ambulatório de Oncologia Ylza Bianco e no setor de quimioterapia, que funcionam no Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC), Vitória/ES, Brasil.

A amostra foi constituída por 55 mulheres mastectomizadas de forma aleatória e os critérios de inclusão foram: mulheres que realizaram o tratamento hormonoterápico com Tx, com idade acima de 21 anos, mastectomizadas, com ausência de metástase à distância, que não possuíam história de tratamento anterior hormonoterápico e nem história pessoal e familiar de doença psiquiátrica.

A coleta de dados foi realizada no período de maio de 2007 a fevereiro de 2008, em duas etapas, a primeira quando iniciado o tratamento com Tx e a segunda após três meses, em ambos os momentos foi aplicado um instrumento e realizada a coleta de saliva.

O instrumento utilizado para coleta de dados foi a Lista de Sinais e Sintomas de Stress (LSS/VAS) que se compõe de 59 questões referentes aos sintomas de estresse fisiológicos, emocionais, cognitivos e sociais. Para classificação do nível de estresse tomou-se como referência a pontuação da LSS/VAS, em que a mínima é igual a 10 e a máxima é igual a 177 pontos, considerando baixo nível de estresse de 10 a 66 pontos, médio nível de estresse de 67 a 122 pontos e alto nível de estresse de 123 a 177 pontos.

Quanto aos ensaios para dosagem de IgAs, as amostras de saliva foram coletadas no período da tarde minimizando os possíveis efeitos de variação circadiana. Foi solicitado à mulher fazer uma leve higienização bucal com água, em seguida colocada uma esponja de algodão próxima à glândula parótida por 5 minutos, sendo coletado um volume mínimo de 2,5 ml saliva. Para análise de IgA na saliva, a amostra foi executada de forma direta, usando o método de imunoturbidimetria, no equipamento Turbiquant, da empresa *Dade Behring*.

Para análise estatística de mediana, desvio padrão e teste não paramétrico de *Wilcoxon* foi utilizado o *Social Package Statistical Science* (SPSS) Versão 13.0 – 2004. Foi utilizado nessas análises para as quais serão consideradas nos resultados, diferença significativa, quando o p-valor for inferior a 0,05 (5%) – limite de confiança de 95%.

Consoante aos princípios éticos e legais da pesquisa que envolve seres humanos, o trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, sob o número 010/07.

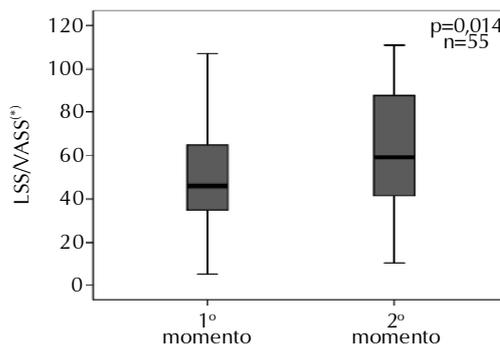
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao avaliar os níveis dos sintomas de estresse no 1º e 2º momentos da coleta, foi observado que nos dois momentos as mulheres mantiveram valores médios de estresse, com medianas maiores no 2º momento (mediana: 59), ou seja, houve diferença significativa sendo o $p < 0,05$, conforme mostra a Figura 1. Portanto, após três meses de uso do Tamoxifeno, as mulheres apresentaram níveis de estresse maiores. Nessa amostra não foram observados altos níveis de estresse. Todavia, em estudo utilizando o mesmo instrumento ao correlacionar os índices de estresse com a intensidade de depressão numa amostra de 85 estudantes universitários, encontrou-se nível de estresse geral médio-alto²⁰.

O estresse antecipatório explica que a maioria das pessoas apresenta uma descarga hormonal muito mais intensa no período anterior ao evento²¹. Dessa forma, acreditamos que o estresse mais intenso ocorreu nos dias e momentos que antecederam o diagnós-

1º momento
Média = 50,67
Mediana = 46,00
D. padrão = 24,52

2º momento
Média = 61,60
Mediana = 59,00
D. padrão = 29,02



(°) Lista de sinais e sintomas de stress

FIGURA 1: Relação dos níveis de estresse no 1º e 2º momentos de coleta de saliva das mulheres mastectomizadas submetidas à hormonioterapia. Vitória/ES, maio/2007 - fevereiro/2008.

tico de câncer e dos tratamentos realizados anteriormente. Uma vez diagnosticado e iniciado o tratamento, essa mulher vivenciam um período de menos tensão, caracterizando o resultado desta pesquisa.

Quando verificada a intensidade, os 10 sintomas de estresse mais frequentes no 1º e no 2º momentos foram similares. Entretanto, no 2º momento apresentaram medianas com valores maiores (mediana: 2), conforme Tabela 1. Os sintomas de estresse mais relatados foram *angústia, insônia, dores nas costas e tenho pensamentos que provocam ansiedade*. Porém, ao colocarmos esses sintomas em um ranking, observamos um aumento significativo das medianas de alguns sintomas ao compararmos os dois momentos e uma ordem inversa entre eles. Permanecendo como sintoma mais frequente, porém com médias muito maiores, *esqueço-me das coisas* (esfera cognitiva). Outro sintoma *tenho pensamentos que provocam ansiedade* (esfera cognitiva), que no primeiro momento ficou em 8º mais frequente. No segundo momento ficou em 3º mais frequente, o que demonstra que o uso do Tamoxifeno pode ter influído na ansiedade dessas mulheres, assim como o estresse.

O transtorno de ansiedade generalizado é caracterizado por excessiva e incontrolável preocupação e ansiedade sobre numerosos eventos ou atividades durante pelo menos seis meses, sendo acompanhado por três dos seis sintomas associados (agitação, dificuldade de concentração, tensão muscular, insônia, cansaço, irritabilidade), provocando significativas angústias ou funcionamento do organismo prejudicado²².

O *National Cancer Policy Board*²³, dos Estados Unidos, cita alguns sintomas de estresse que as mulheres vivenciam como: medo de recorrência, sintomas físicos como fadiga, problemas de sono ou dor, alterações da imagem corporal, disfunção sexual, ansiedades relacionadas ao tratamento, pensamentos a respeito da doença, relações maritais, sentimentos de vulnerabilidade e elaborações existenciais, incluída a questão da morte. Outros sintomas chamam a atenção em pesquisas²⁴, tais como disforia e insônia durante a utilização do Tamoxifeno.

Os sintomas que apareceram foram os relacionados à esfera fisiológica (itens 23, 46 e 55), comportamental (itens 24 e 29), seguida da cognitiva (item 09 e 35), social (itens 58 e 59) e emocional (item 17).

TABELA 1: Sintomas de estresse mais frequentes no 1º e 2º momento das mulheres mastectomizadas, submetidas à hormonioterapia. Vitória/ES, maio/2007 - fevereiro/2008.

Itens ^(°)	Sintomas de estresse	1º Momento		2º Momento	
		Mediana	Média	Mediana	Média
35	Esqueço-me das coisas	2.00	1.78	2.00	2.12
58	Evito festas, jogos e reuniões sociais	2.00	1.67	2.00	1.63
55	Meus músculos estão sempre tensos	2.00	1.53	2.00	1.87
59	Tenho vontade de ficar sozinho (a)	1.00	1.38	2.00	1.68
24	Tenho insônia	1.00	1.35	2.00	1.52
23	Sinto dores nas costas	1.50	1.33	2.00	1.50
29	Não tenho vontade de fazer as coisas	1.00	1.33	2.00	1.65
9	Tenho pensamentos que provocam ansiedades	1.00	1.32	2.00	1.82
46	Tenho a boca seca	2.00	1.32	2.00	1.67
17	Sinto angústia	1.00	1.15	2.00	1.50

(°) Número do item que correspondente ao LSS/VAS

(**) A escala é definida da seguinte forma Nunca = 0, Raramente = 1, Frequentemente = 2 e Sempre = 3.

Analisou-se que, quando se relacionam os sintomas de estresse da amostra estudada, no 1º e 2º momentos da coleta, com os níveis de IgA salivar não se detecta relação significativa entre eles. Mas, ao verificar as medianas dos níveis de IgA salivar, no 2º momento (níveis baixo de estresse: 9,13; níveis médios

de estresse: 9,73), observou-se que houve uma pequena redução, quando comparado com as medianas no 1º momento de IgA salivar (níveis baixo de estresse: 8,99; níveis médios de estresse: 7,78), principalmente, nas mulheres que apresentaram níveis médios de estresse conforme pode ser observado na Figura 2.

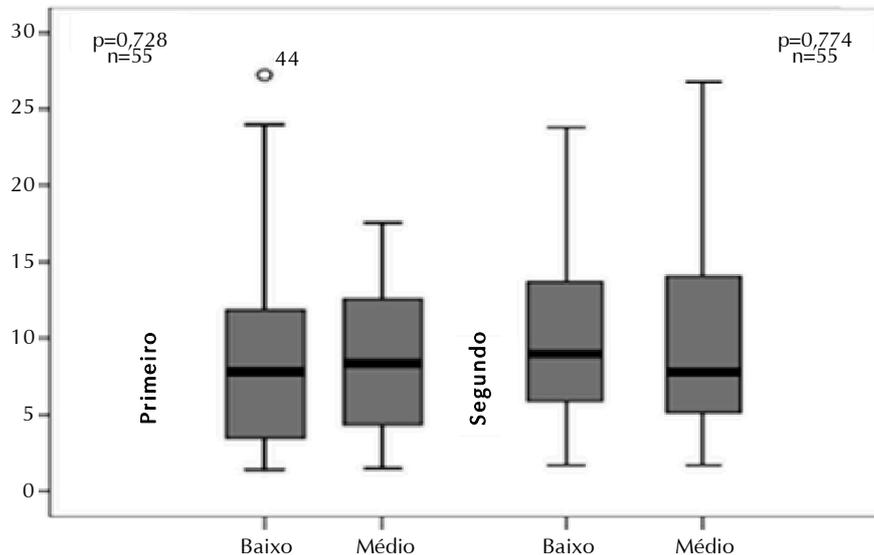


FIGURA 2: Relação do nível de IgA salivar e estresse no 1º e 2º momento da coleta de saliva das mulheres mastectomizadas submetidas à hormonioterapia. Vitória/ES, maio/2007 - fevereiro/2008.

Esses dados vêm ao encontro de achados por estudiosos que observaram, em indivíduos que somatizavam sintomas, uma menor secreção de IgAs e que eles podem estar mais vulneráveis ao estresse, principalmente o estresse crônico^{14,25}.

Pesquisas relatam um aumento da concentração de IgAs, após uma tarefa que provocasse um estresse agudo. Por isso, estudos já apresentam que a IgAs é um parâmetro imunológico suscetível para a ansiedade e ao estresse^{14,26}.

Um estudo investigando a relação entre estresse acadêmico e suporte social identificou níveis mais baixos de IgAs nos períodos de exames, porém, encontrou, também, níveis mais altos nos estudantes com mais suporte social, sugerindo uma associação do estado de ansiedade com o quadro de estresse²⁷.

Analisando períodos de grande estresse em alunos, observaram-se taxas de secreção de IgAs significativamente menores^{28,29}. Entretanto, estudantes em período de estresse acadêmico, foi observado um aumento na secreção de IgA, IgG e IgM³⁰.

A avaliação dos níveis de estresse e da resposta imunológica é de suma importância para uma melhor compreensão da maneira como as mulheres acometidas por câncer de mama manejam o estresse e, conseqüentemente, buscam melhor qualidade de vida³¹.

A doença, por mais simples que seja, sempre tende a acarretar mudanças no estilo de vida do indiví-

duo e, em se tratando do câncer, as alterações psicológicas podem ser significativas, pois é uma enfermidade que tem um estigma social negativo e necessita de tratamentos agressivos, os quais trazem desconfortos, sendo praticamente natural o indivíduo, ao se deparar com esse diagnóstico, sentir-se angustiado perante sua situação existencial³².

CONCLUSÃO

Entre as mulheres estudadas verificou-se que, durante o tratamento com Tamoxifeno, elas apresentaram nível de estresse aumentado e diminuição dos níveis de IgAs, mesmo sendo uma medicação que normalmente as mulheres fazem uma denotação positiva. Esses achados são de grande relevância para a área da saúde, no que se refere à equipe interdisciplinar nos cuidados a mulheres com câncer, promovendo para as mesmas, estimulação e ações que melhorem a autoestima através de intervenções para que possam estar dispostas a encarar o tratamento com melhor qualidade de vida.

Na área da psiconeuroimunologia, é de grande relevância estudos que demonstram a importante relação entre o câncer - estresse - resposta imune. Portanto, ações devem ser desenvolvidas para melhor enfrentamento do diagnóstico e o seu tratamento, estimulando a autoestima de forma a proporcionar uma

qualidade de vida que afetará positivamente o prognóstico da doença.

Esta pesquisa apresentou algumas limitações, tais como amostra reduzida, em detrimento da suspensão do tratamento devido a efeitos colaterais muito intensos e persistentes. Logo, poder-se-ia obter algumas associações das variáveis estatisticamente significativas não identificadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Br). Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
2. Kligerman J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil. *Rev Bras de Cancerologia*. 2002; 48:175-9.
3. Otto SE. *Oncologia*. Tradução de Ivan Lourenço Gomes e Maria Angélica dos Santos. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2002.
4. Kapoor A, Vogel VG. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2005; 5:269-81.
5. Gebrim LH, Lima GR. Quimioprevenção primária e secundária do carcinoma de mama. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. *Atualização terapêutica*. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 33-42.
6. Bonadonna G, Bernardo G, Luca G, Robustelli DCG. Pharmacology, clinical toxicity, dosage and general indications of growth inhibiting compounds. *Cancer of the Breast In: Bonadonna G, Robustelli DCG. Handbook of medical oncology*. Milano, Italy: Masson; 1988. p. 166-78.
7. Bachion MM, Peres AS, Belisário VL, Carvalho EC. Estresse, ansiedade e coping: uma revisão dos conceitos, medidas e estratégias de intervenção voltadas para a prática de enfermagem. *Rev Min Enferm*. 1998; 2:33-9.
8. Leite MTT, Shimidt NM, Andrade WM. Aspectos biopsicossociais do câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*. 1996; 6:15-20.
9. Wanderley KS. Aspectos psicológicos do câncer de mama. In: Carvalho MM, organizadores. *Introdução à psicopatologia*. São Paulo: Psi-Pleno; 1994. p. 155-68.
10. Selye H. *The stress of life*. New York: Mc Graw Hill; 1956.
11. Gauer GJC, Rumjanek VM. *Psiconeuroimunologia*. In: Cataldo Neto, Gauer GJC, Furtado RN, organizadores. *Psiquiatria para estudantes de medicina*. Porto Alegre (RS): EDIPUCRS; 2003. p. 72-82.
12. Ballone GJ. *PsiquWeb [site de internet] Estresse: introdução*. [citado em 10 set 2007] Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br>.
13. Dómar AD, Dreher H. *Equilíbrio mente/corpo da mulher: uma abordagem holística para administrar o estresse e assumir o controle de sua vida*. Rio de Janeiro: Editora Campus; 1997.
14. Souza ACFM. *Medindo as emoções na saliva: cortisol, imunoglobulina A e volume salivar [dissertação de mestrado]*. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
15. Black PH. Psychoneuroimmunology: brain and a immunity. *Scientific American Science & Medicine*. 1995; 2(6):16-25.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
17. Coelho APCGB. *Estudo da influência do envelhecimento e da perda dos elementos dentais nos níveis totais de imunoglobulina secretória do tipo A [dissertação de mestrado]*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
18. Souza RM, Lehn CN, Denardin OVP. Níveis sérico e salivar de imunoglobulina A em portadores de câncer da boca e orofaringe. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49:40-4.
19. Deitos TFH, Gaspary JFP. Efeitos biopsicossociais e psiconeuroimunológicos do câncer sobre o paciente e familiares. *Rev Bras de Cancerologia*. 1997; 43:117-25.
20. Rios OFL. *Níveis de stress e depressão em estudantes universitários [dissertação de Mestrado]*. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 2006.
21. Burchfield SR. The stress response: a new perspective. *Psychosomatic Medicine*. 1979; 41:661-72.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington (DC): Amer Psychiatric Pub; 1994.
23. Hewitt ME, Herdman R, Holland JC, Institute of Medicine (U.S.), National Research Council (U.S.). *Meeting psychosocial needs of women with breast cancer*. Washington (DC): The National Academy Press; 2004.
24. Duffy LS, Greenberg DB, Younger J, Ferraro MG. Iatrogenic acute estrogen deficiency and psychiatric syndromes in breast cancer patients. *Psychosomatics*. 1999; 40:304-8.
25. Kubitz KA, Peavey BS, Moore BS. The effect of daily hassles on humoral immunity: an interaction moderated by locus of control. *Biofeedback & Self Regulation*. 1986; 11(2):115-23.
26. Willemssen G, Carroll D, Ring C, Drayson M. Cellular and mucosal immune reactions to mental and cold stress: associations with gender and cardiovascular reactivity. *Psychophysiology*. 2002; 39:222-8.
27. Jemmott JB 3rd, Borysenko JZ, Borysenko M, McClelland DC, Chapman R, Meyer D, Benson H. Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A. *Lancet*. 1983; 1:1400-2.
28. Deinzer R, Kleinsidam C, Stiller-Winkler R, Idel H, Bachg D. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *International Journal of Psychophysiology*. 2000; 37:219-32.
29. Koh D, Ng V, Mok BY, Chia SE, Lim LP. Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *Journal of Dental Education*. 2003; 67:1091-4.
30. Maes M, Hendriks D, Van Gastel A, Demedts P, Wauters A, Neels H, Janca A, Scharpé S. Effects of psychological stress on serum immunoglobulin, complement and acute phase protein concentrations in normal volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 1997; 22:397-409.
31. Silva JDT da S, Muller MC, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(2):143-9.
32. Salci MA, Sales CA, Marcon SS. Sentimentos de mulheres ao receber o diagnóstico de câncer. *Rev enferm UERJ*. 2009; 17:46-51.