

MENTE E CORPO EM EQUILÍBRIO: O IMPACTO DO ESTRESSE CRÔNICO NA SUPRESSÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA POTENCIAL RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

MIND AND BODY IN BALANCE: THE IMPACT OF CHRONIC STRESS ON IMMUNE SYSTEM SUPPRESSION AND ITS POTENTIAL RELATIONSHIP TO CANCER DEVELOPMENT

Isabela Malafaia Martins De Oliveira¹

Gabriela Modenesi Sirtoli²

RESUMO: As alterações fisiológicas decorrentes do estresse crônico, caracterizado como um estado de desequilíbrio emocional, podem afetar negativamente a resposta imunológica e potencialmente contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer. Este trabalho consiste em uma revisão abrangente de estudos e experimentos selecionados por meio de pesquisa em bases de dados eletrônicas. Esses estudos analisaram os efeitos do estresse no organismo, abrangendo tanto modelos humanos quanto animais, com o objetivo de destacar suas implicações clínicas. Durante situações estressantes, o corpo passa por mudanças fisiológicas, incluindo a supressão do sistema imunológico, comprometimento da atividade do sistema neuroendócrino e alterações nas células envolvidas na resposta antitumoral. A compreensão profunda dos efeitos do estresse no organismo pode contribuir significativamente para a identificação de novas estratégias de intervenção no controle da progressão do câncer.

Palavras-chave: *Estresse; Câncer; Sistema imunológico; Resposta imune antitumoral.*

ABSTRACT: Physiological changes resulting from chronic stress, characterized as a state of emotional imbalance, can negatively affect the immune response and potentially contribute to the development and progression of cancer. This work consists of a comprehensive review of studies and experiments selected through research in electronic databases. These studies looked at the effects of stress on the body, spanning both human and animal models, with the aim of highlighting its clinical implications. During stressful situations, the body undergoes physiological changes, including suppression of the immune system, impaired activity of the neuroendocrine system, and changes in the cells involved in the antitumor response. The deep understanding of the effects of stress on the body can contribute significantly to the identification of new intervention strategies in the control of cancer progression.

Keywords: Stress; Cancer; Immune system; Antitumor immune response

¹ Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil.

² Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

O estresse pode ser descrito como um conjunto de perturbações físicas e emocionais desencadeadas por diversos tipos de fatores, que modificam o estado de homeostase (equilíbrio) do organismo. O pesquisador Hans Selye foi o pioneiro na conceituação do estresse. Em suas pesquisas descobriu que existe um padrão de resposta fisiológica para as experiências estressantes que um indivíduo pode enfrentar e estas possuem efeitos negativos nos tecidos, processos metabólicos e órgãos. A interação entre as emoções e as condições de saúde tem sido objeto de estudo ao longo de décadas. Pesquisas indicam que o estresse emocional está conectado com importantes alterações da resposta imunológica e antitumoral, tornando o indivíduo mais receptível a doenças, como o câncer (Selye, 1936; Palermo-Neto, et al., 2003; Fonseca; Silva; Soares, 2019; Sadir, et al., 2010).

De acordo com dados obtidos pela organização mundial da saúde (OMS) do ano de 2020, no Brasil se evidenciou que 90% da população sofre com estresse e, considerando-se os dados obtidos nos anos anteriores (2018 e 2019), esta porcentagem só vem aumentando, de forma que se não tratado este quadro pode evoluir para um processo crônico. Dado que uma parcela significativa da população enfrenta situações de estresse, a relevância deste estudo se evidencia ao buscar uma compreensão mais profunda da resposta do sistema imunológico em tal circunstância e como a desregulação desse sistema poderia estar relacionada com o desenvolvimento de um tumor. De acordo com o Inca (Instituto Nacional do Câncer) a estimativa para o aumento de casos de câncer para os anos de 2024 e 2025 é de 704 mil novos casos e esse número ainda pode ser maior devido a pandemia da covid 19 que dificultou o diagnóstico e avaliações precoces, assim como contribuiu com o aumento do estresse emocional em grande parte da população (Instituto Nacional do Câncer, 2023).

Existem muitos estudos realizados em animais que demonstram que o estresse pode aumentar o desenvolvimento do câncer, tanto pela iniciação, crescimento e metástases dos tumores. Em outros estudos, tanto realizados em animais quanto em humanos é provado que o estresse afeta a função imunológica, como a síntese de anticorpos e interferon, a proliferação de linfócitos e a citotoxicidade das células natural killer. Diante dessas informações e dados foram reunidos estudos que contribuíram com respostas sobre o efeito do estresse no desenvolvimento de tumores a partir de sua ação no sistema imunológico. Esta revisão tem como objetivo principal avaliar se a ação supressora do estresse sobre o sistema imunológico poderia, de fato, estar relacionada com a progressão ou desenvolvimento do câncer. E os objetivos específicos incluíram identificar quais são as alterações fisiológicas que ocorrem durante o estresse e também fornecer informações para a população que contribuam com o entendimento das consequências que esse estado emocional, cada vez mais crescente na população, possui sobre o funcionamento adequado da resposta imune antitumoral do indivíduo (Stein, et al., 1985; Sklar; Anisman, 1981).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O CONCEITO DE ESTRESSE E SUA CARACTERIZAÇÃO

Segundo Spielberg (1981), conforme referenciado por Oppermann (2002, p. 52-59), a palavra 'estresse' ou 'tensão' tem raízes latinas e foi originalmente utilizada para descrever aflição, opressão, infortúnio e adversidade. O estresse representa uma resposta que abrange aspectos tanto psicológicos quanto fisiológicos. Situações e eventos na vida humana que desencadeiam sentimentos de ameaça, perigo ou trauma podem induzir tensão, e tais eventos, circunstâncias e situações são comumente chamados de estressores. Estes estressores podem ser diferenciados em dependentes e independentes. Segundo Fonseca citado por Neca (2022, p. 2), os estressores dependentes estão associados à maneira como o indivíduo se posiciona nas relações interpessoais e como ele interage com o ambiente, frequentemente resultando em situações desfavoráveis para ele mesmo. Por outro lado, os estressores independentes são eventos que estão fora do controle do sujeito e são inevitáveis, como, por exemplo, o falecimento de um ente querido ou a partida de um filho de casa (Neca, 2022).

O estresse é categorizado em duas formas: agudo e crônico. O estresse agudo é caracterizado por ser de curta duração, intenso e de passagem rápida, sendo uma resposta a situações traumáticas, como a perda de um ente querido. Por outro lado, o estresse crônico é uma presença constante na vida do indivíduo que o enfrenta, frequentemente associado a outras condições emocionais, como depressão e ansiedade, muitas vezes necessitando de suporte psicológico ou terapêutico para ser tratado. Os fatores estressantes podem incluir desafios diários, variações de temperatura, exercícios físicos intensos, luto, medo, raiva, insegurança ou até mesmo exposição a agentes microbiológicos. O cérebro é responsável por regular os desequilíbrios causados por qualquer emoção do indivíduo, o que pode resultar em complicações. As emoções têm influência significativa em diversas respostas fisiológicas como as complexas vias neurais, imunológicas, autonômicas, endócrinas e metabólicas (Pagliaroni; Sforcin, 2009).

O termo "estresse" foi introduzido pela primeira vez na área da saúde com experimentos científicos por Hans Selye, um endocrinologista, em 1936. Selye definiu o estresse como o conjunto de reações que um indivíduo desenvolve em seu organismo quando exposto a situações que exigem esforço de adaptação. Pode-se afirmar que os estímulos estressantes mais comuns na era contemporânea estão relacionados com a rapidez das mudanças sociais, culturais, de conhecimento e políticas. Em seus estudos, Hans Selye observou que um organismo exposto a estímulos estressantes, que ameaçam o seu equilíbrio orgânico, responde por meio de respostas específicas, que podem ser descritas como uma síndrome. Essa síndrome é desencadeada independentemente da natureza do estímulo, e Hans Selye nomeou essas respostas específicas de "estresse". Ele definiu que os estressores podem surgir tanto do ambiente externo ou físico (como temperaturas extremas, ambiente social, trabalho, insalubridade, infecções e lesões teciduais) quanto do ambiente interno, que engloba nossos próprios pensamentos e emoções (como ansiedade, medo, raiva e tristeza), frequentemente causados por eventos da vida, como desemprego, luto, separação, isolamento social, abuso sexual ou trauma. No entanto, ambos os tipos de estressores, sejam externos ou internos, desencadeiam reações nos sistemas nervoso, endócrino e imunológico, afetando o

funcionamento dos órgãos e, gradativamente, causando danos físicos ao indivíduo (França; Rodrigues, 2002).

Como supracitado o endocrinologista Hans Selye definiu o estresse como uma síndrome, a síndrome de adaptação geral (SAG), tendo ela três estágios. O primeiro estágio é conhecido como fase de alerta, onde ocorre aumento de motivação e entusiasmo do indivíduo, devido à alta secreção de epinefrina e cortisol, podendo resultar em alguns sintomas como dores musculares, irritabilidade e ansiedade ou inquietação. O segundo estágio, é o de resistência, onde o organismo tenta se equilibrar, recuperar sua homeostase, necessitando de energia. Devido ao gasto energético durante a fase de recuperação, o indivíduo sente cansaço e pode vir a desenvolver uma breve falha de memória. O último estágio é o de exaustão, onde foi verificado que ocorre cansaço mental, falta de concentração, queda de cabelo, gastrite ou úlceras, aumento da pressão arterial, infecções ginecológicas e problemas de pele. Devido à depressão do sistema imune e do estabelecimento do desequilíbrio homeostático na fase de exaustão do estresse crônico é onde ocorre a manifestação de doenças (Selye, 1936; Neca, et al., 2022).

Cabral, (1997, p.4) também fala sobre a síndrome geral de adaptação. No dia a dia todos os indivíduos passam por atividades de adaptação, tentativas de se ajustar a diversas exigências, sejam elas do trabalho, estudos, carreira, relacionamentos afetivos, entre outros. O corpo tende a responder de maneira específica e uniforme quando exposto a situações diárias de esforço para sua adaptação (Cabral, et al., 1997).

No que diz respeito à identificação do estresse, o perfil clínico frequentemente apresenta sintomas que incluem nervosismo, irritabilidade, tensão muscular no pescoço e ombros, dores de cabeça tensionais, distúrbios do sono, fadiga, desconforto no peito, palpitações, ansiedade e problemas gastrointestinais, como indisposição gástrica ou epigastralgia. O estresse físico ocorre quando o indivíduo é submetido a eventos como cirurgias, traumatismos, hemorragias e lesões em geral, pois a dor associada a esses eventos frequentemente desencadeia intensas reações emocionais. Por outro lado, o estresse emocional é resultado de eventos que impactam o indivíduo psicologicamente apenas, sem envolver lesões físicas. A capacidade de adaptação varia de pessoa para pessoa, cada indivíduo possui sua própria perspectiva de enfrentamento a situações estressantes sejam elas causadas por eventos físicos, independentes, emocionais ou dependentes (Reiche; Nunes; Morimoto, 2005).

Por fim, podemos definir o estresse como uma reação de tensão ou desconforto que surge em um indivíduo diante de uma situação ameaçadora ou inesperada. É bem estabelecido que o estresse pode levar a uma diminuição no desempenho produtivo, com potencial para impactar negativamente os relacionamentos interpessoais, a vida profissional e o bem-estar geral de uma pessoa. Se não for tratado adequadamente ou se persistir de maneira crônica, o estresse pode perturbar o equilíbrio da homeostasia dos processos fisiológicos do organismo, aumentando a possibilidade de desenvolver doenças (Nascimento, et al., 2022).

Entre essas doenças pode-se incluir a hipertensão, doença arterial coronariana e arritmias já que o estresse pode aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca contribuindo com o desenvolvimento dessas doenças. O estresse também pode

interferir no sono, levando à insônia ou distúrbios do sono, o que, por sua vez, contribui para o surgimento de outros problemas de saúde. Em outros estudos já foi investigada a ação do estresse no agravamento de condições de pele existentes, como eczema e psoríase. Embora não seja uma causa direta, o estresse também pode desencadear ou piorar doenças autoimunes, como lúpus e artrite reumatoide (Ayache; Costa, 2005; Valle, 2011; Loures, et al., 2002).

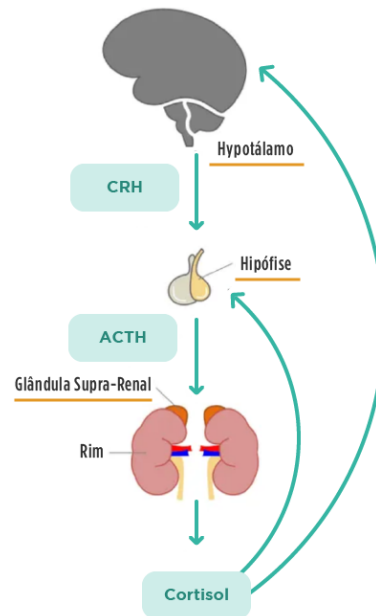
Medir o nível de estresse emocional não é uma tarefa fácil, pois como já mencionado trata-se de uma experiência subjetiva que varia de pessoa para pessoa. No entanto, existem várias ferramentas e métodos que podem ajudar a avaliar o estresse emocional que são utilizadas em pesquisas e experimentos como a escala de estresse percebido (PSS) ou a Escala de Eventos de Vida (Life Events Scale), onde o indivíduo avalia seus próprios sentimentos de estresse com base em uma série de perguntas ou eventos. Existem vários questionários padronizados e inventários psicométricos que podem medir o estresse emocional, outro exemplo inclui o Inventário de Sintomas de Stress de Lipp (ISSL). Alterações nos níveis de hormônios como o cortisol e a norepinefrina é comum durante e após o estresse, exames de sangue e testes de saliva podem ser usados para medir esses biomarcadores fisiológicos (Bragion, 2016).

2.2 FISILOGIA DO ESTRESSE

Durante o estresse ocorre aumento da atividade metabólica do organismo em resposta a uma situação que o indivíduo enxerga como um perigo eminente. O estresse só se torna uma condição patológica caso ocorra de maneira constante ou crônica. Quando se fala a respeito da fisiopatologia do estresse é fundamental o entendimento da função do eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA). O eixo HPA é composto pelo hipotálamo e pela glândula pituitária que ficam localizados na base do cérebro e trabalham juntos para regular os hormônios no corpo. As glândulas supra-renais também compõem essa rede, são duas glândulas localizadas acima dos rins, que produzem, sob comando da glândula pituitária, hormônios e neurotransmissores responsáveis pelas adaptações fisiológicas necessárias para restaurar o equilíbrio (Pagliaroni, Sforcin, 2009).

O eixo HPA é o responsável por controlar a liberação de cortisol (hormônio excretado durante uma situação de estresse). Ocorrendo o estímulo ambiental, a informação de alerta e perigo chega ao hipotálamo, onde ocorre a liberação de CRF (fator de liberação de corticotrofina) que sinaliza e estimula a hipófise a produção de ACTH (corticotrofina ou Hormônio Adreno-Corticotrófico). O ACTH vai sinalizar para a medula adrenal agindo no córtex para aumentar a produção e liberação de cortisol e aldosterona na circulação. O cortisol também é conhecido como um glicocorticoide pois é capaz de aumentar o teor de açúcar na circulação por meio do aumento da quantidade de ácidos graxos livres. A glicose é um produto energético efetivo em uma situação de perigo para que este substrato seja utilizado pelo organismo. Por esse motivo o estresse crônico pode ser considerado uma porta de entrada para uma síndrome metabólica (obesidade, hipertensão, diabetes, entre outros) (Pagliaroni, Sforcin, 2009).

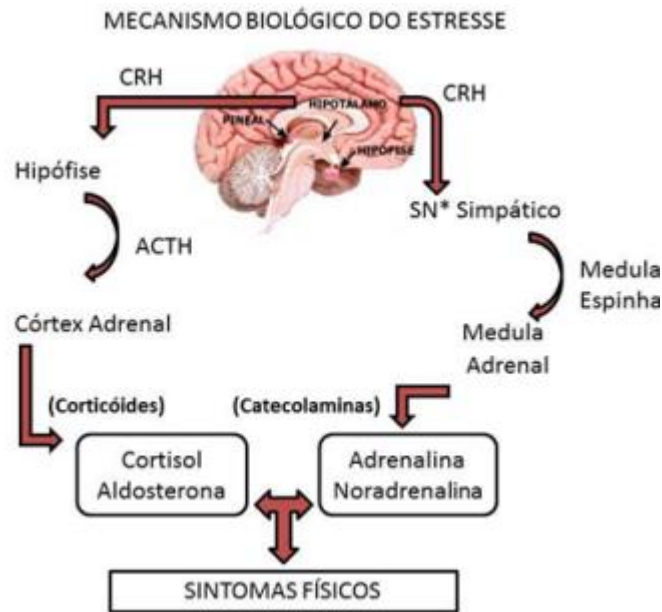
Figura 1: Componentes do eixo HPA e a sua comunicação.



Fonte: Clínica revitalize, 2021

Como mencionado no tópico anterior o cientista canadense, Hans Selye, definiu o estresse biológico como uma síndrome que ocorre em três etapas (alarme, resistência e exaustão). Cada fase possui seus sintomas físicos que são resposta do sistema neuroendócrino ao estressor, envolvendo o hipotálamo, a hipófise, a medula adrenal (supra renal) e o sistema nervoso simpático. No estresse também ocorre a liberação de epinefrina e norepinefrina, já que o sistema nervoso simpático (após estímulo da hipófise) sinaliza para a medula adrenal a liberação dessas catecolaminas na corrente sanguínea. Seus efeitos incluem dilatação das pupilas, sudorese, aumento do metabolismo basal e da frequência cardíaca. Todo o processo biológico do estresse no organismo pode ser observado na figura 2 (Silva; Goulart; Guido, 2018).

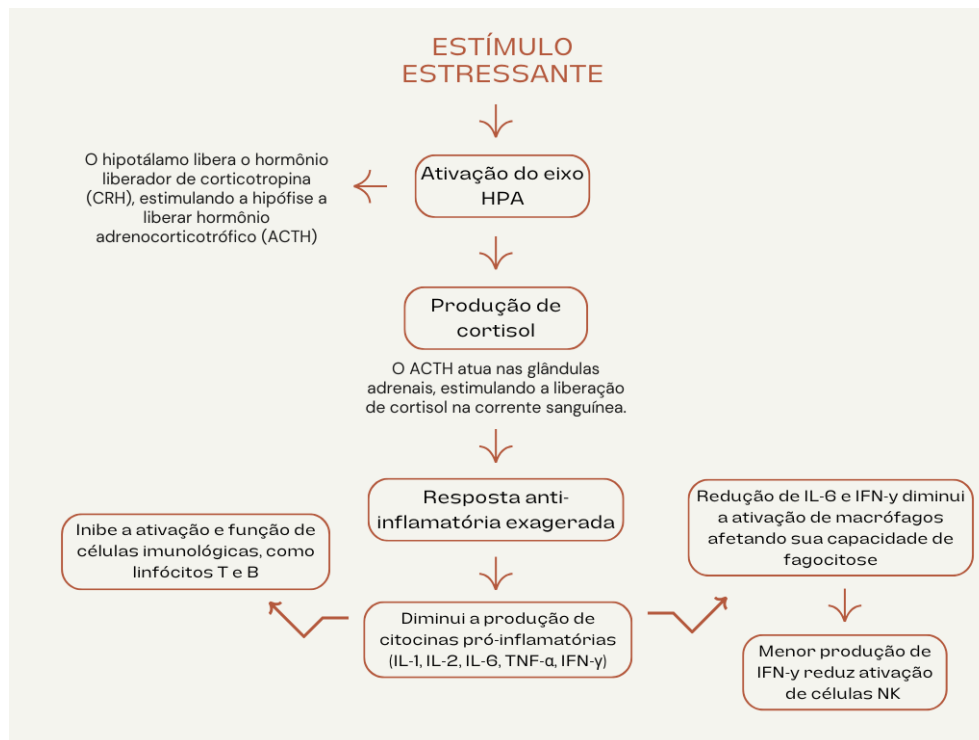
Figura 2: Mecanismo biológico completo de resposta ao estresse



Fonte: Smeltzer e Bare, 2009

Os glicocorticoides, como o cortisol, desempenham funções em uma ampla gama de processos metabólicos, apresentando propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, já que induzem a apoptose em monócitos, macrófagos e células T. Cortisol é o produto sintetizado e secretado pelo eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal durante situações de estresse, como supracitado. Sua ação anti-inflamatória reduz a produção e síntese de citocinas, incluindo interleucinas como a IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF) e interferon-gama (IFN- γ), que desempenham um papel crucial na regulação do sistema imunológico. Por exemplo, a IL-2 secretada pelas células T é responsável pela ativação da multiplicação celular e o IFN- γ que é produzido por células T, células NK, em resposta a estímulos como vírus, bactérias e células cancerosas e possui funções como melhorar a apresentação de antígenos às células T e ativar macrófagos. Portanto, indivíduos com elevados níveis de liberação de cortisol podem apresentar um enfraquecimento do sistema imunológico. O esquema básico abaixo mostra como o cortisol, quando liberado em resposta ao estresse, exerce efeitos inibitórios sobre o sistema imunológico, comprometendo sua capacidade de resposta e defesa (Capriste, 2017).

Figura 3: Esquema da ação do cortisol sobre a resposta imunológica



Fonte: Elaboração própria

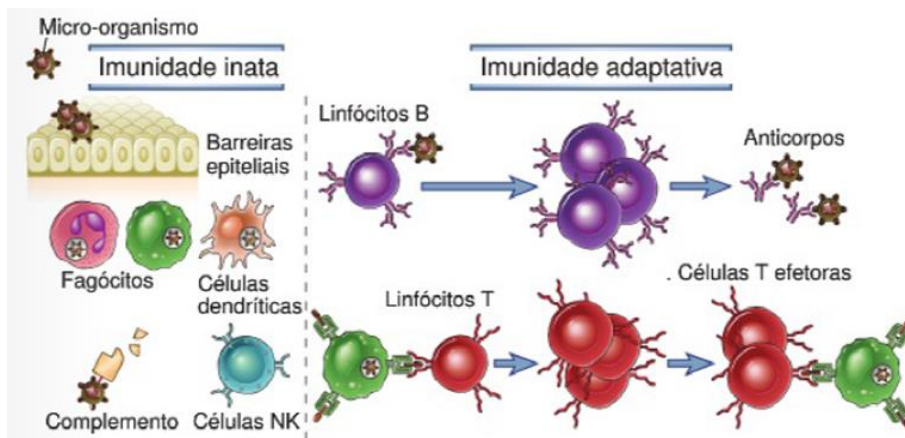
2.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é um complexo conjunto de processos biológicos que engloba diversas células, órgãos e substâncias com a finalidade de proteger o organismo contra doenças. Sua principal missão é assegurar a defesa do corpo, identificando e eliminando elementos estranhos, invasores ou mesmo células do próprio hospedeiro. Dentro desse sistema, podemos distinguir dois tipos de resposta imune: a resposta inata e a resposta adaptativa. A resposta inata representa a primeira linha de defesa do organismo e está presente desde o nascimento de um indivíduo. Quando ocorre a detecção da invasão de um microrganismo no corpo, essa reação de defesa é imediatamente estimulada. Ela se destaca por sua rapidez e falta de especificidade, agindo de forma genérica contra uma ampla gama de ameaças. Por outro lado, a resposta imune adaptativa é mais específica e é ativada quando a resposta inata não é suficiente ou não consegue funcionar de forma eficaz. Essa resposta imune adaptativa é especializada para combater um agente patogênico específico, desenvolvendo memória imunológica que possibilita uma resposta mais eficiente e rápida em futuros encontros com ele (Delves, 2021).

A imunidade inata é realizada por elementos com os quais o indivíduo já nasceu, componentes da superfície e internos (pele, membranas mucosas, entre outros), a febre, os interferons, proteínas séricas, enzima lisozima, poliaminas, quininas, células fagocíticas (granulócitos e macrófagos) são elementos internos da resposta imune inata. A imunidade adaptativa suplementa a inata, sendo adquirida pela resposta a um invasor externo e é específica somente para aquele invasor dando

origem a uma série ou cadeia de eventos para a ativação de células como os linfócitos (Coico; Sunshine, 2010).

Figura 4: Componentes da resposta imune inata e adaptativa.



Fonte: Abbas, Lichtman e Pillai, 2015.

Na imunidade inata os neutrófilos e os macrófagos reconhecem microrganismos invasores a partir de receptores que se ligam a antígenos, os fagocitando. Durante a fagocitose ocorre expansão da membrana plasmática que envolve o microrganismo que será degradado no interior das células por ação de enzimas digestivas dos lisossomos. As células Natural killer (ou células NK) possuem essa capacidade, são responsáveis por identificar células alteradas (tumoriais) ou infectadas por vírus. Elas possuem grânulos contendo proteínas que auxiliam na morte das células-alvo. Os grânulos são liberados ao redor da célula-alvo, a perforina (uma das proteínas presentes nos grânulos) facilita a entrada das granzimas, que vão induzir a apoptose da célula-alvo (Terra, et al., 2012).

A resposta imune adaptativa é “dividida” em humoral e celular, estas apresentam diferentes participantes e formas de ação para eliminação do antígeno e colaboram entre si em determinados momentos. A humoral é mediada principalmente por células B e anticorpos circulantes no soro que se ligam a antígenos. A imunidade celular é mediada por células T, que não produzem anticorpos, porém secretam citocinas. Há várias subpopulações de células T que possuem funções como colaborar com células B na produção de anticorpos (T auxiliares ou Th), função de produzir efeitos inflamatórios induzindo ativação e migração de monócitos e macrófagos, função citotóxica (capaz de destruir células infectadas ou anormais) e o subgrupo que possui função regulatória (como Th1 e Th2) (Coico; Sunshine, 2010).

Os órgãos que participam do sistema imune são chamados de órgãos linfoides, pois são responsáveis pela produção, crescimento e desenvolvimento de linfócitos. Estes órgãos são a medula óssea, os linfonodos, o timo, o baço, as amígdalas e adenoides e o tecido linfóide associado a mucosa. A medula óssea e o timo são órgãos linfoides primários onde ocorre a diferenciação das células tronco e a produção de linfócitos (T ou B), agranulócitos (monócitos) e granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos). A medula óssea é responsável pela maturação dos linfócitos

B que fazem parte da imunidade humoral e pela produção das imunoglobulinas (IgG/IgA/IgM/IgD/IgE). O timo é responsável pela maturação dos linfócitos T que atuam na resposta imune celular. As funções dos linfócitos T envolvem destruição de certos tumores e rejeição a transplantes, inflamação, produção de citocinas, expressão de moléculas CD8+ (linfócitos T citotóxicos) e de CD4+, com capacidade de reconhecer células tumorais, células infectadas por vírus, bactérias ou parasitas, porém as principais células que atuam na vigilância do câncer são as natural killer (Oppermann; Alchieri; Castro, 2002; Amorim; Vivian, 1999; Quakinin, 1999).

Na resposta imune adquirida também existem as chamadas APCs (células apresentadoras de antígenos), como os macrófagos e células dendríticas, fagocitam (capturam) e processam o patógeno no seu interior. As APCs possuem em sua superfície partículas desse material fagocitado (antígenos) e as apresentam aos linfócitos T que são diferenciados e se proliferam, gerando linfócitos T de memória, para que no segundo contato com o patógeno a resposta seja mais eficiente e rápida. Após o estresse, ocorre diminuição do número de neutrófilos (neutrofilia), células Natural killer e redução de linfócitos (linfopenia), essas alterações no número celular são ocasionadas devido ao efeito do cortisol e norepinefrina (Amorim; Vivian, 1999; Quakinin, 1999).

2.4 O CÂNCER

O câncer é um importante e grave problema de saúde presente em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em países subdesenvolvidos. Sendo a doença com maior taxa de mortalidade do mundo. Conforme os dados de dez registros populacionais sobre câncer no Brasil, os tipos de tumores mais comuns entre a população masculina incluem câncer de próstata, pulmão, estômago, cólon e reto, bem como câncer de esôfago. Já entre as mulheres, o câncer de mama é o mais predominante, seguido por cânceres de colo uterino, cólon e reto, pulmão e estômago. O câncer pode ocorrer por motivo interno, como a predisposição genética ou por motivos externos, como os hábitos alimentares e sexuais, pela exposição ao sol e a produtos químicos, tabagismo, obesidade, uso de drogas, vírus, alcoolismo e sedentarismo (Instituto Nacional do Câncer, 2010).

O câncer abrange um grupo de mais de cem doenças que possuem duas características, proliferação descontrolada e capacidade de invasão. As células doentes ou células neoplásicas podem se multiplicar de forma desordenada e sem controle resultando na formação de uma massa de células anormais, chamada de tumor. Os tumores podem crescer e se desenvolver. Essas células também podem invadir tecidos e órgãos comprometendo a função dos mesmos. O processo de reprodução do tumor e seu espalhamento pelo organismo é chamado de metástase, o que dificulta ainda mais o tratamento da doença (Batista; Mattos; Silva, 2015).

Um estudo conduzido com pacientes em tratamento quimioterápico em um hospital universitário em São Paulo revelou que o câncer causou mudanças significativas na vida desses indivíduos. Além do sofrimento causado pela doença em si, houve modificações no modo de vida dos pacientes devido ao grande estigma associado ao câncer, sendo na maioria dos casos necessário acompanhamento psicológico aos pacientes que após receberem o diagnóstico acabam enfrentando graves

mudanças emocionais e sociais. Essas mudanças na vida do paciente podem se prolongar ao longo de todo o tratamento, pois a terapia contra o câncer é marcada por efeitos colaterais intensos e altamente invasivos (como a radioterapia, incisão cirúrgica, quimioterapia, entre outros) o que pode dificultar a adesão do paciente ao tratamento e abalar ainda mais seu estado emocional (Souza, et al., 2013).

De acordo com a origem do tecido afetado pelo câncer, ele pode ser classificado em quatro tipos. Carcinoma, que tem início em tecidos epiteliais, sarcoma que tem sua origem nos tecidos mesenquimais, linfomas que surgem nos tecidos linfoides, como o timo, medula óssea ou os linfonodos e por fim, as leucemias que são os tipos de câncer que afetam as células sanguíneas e aquelas originadas na medula óssea (Abbas, et al., 2015).

2.5 RESPOSTA IMUNE ANTITUMORAL

As células neoplásicas possuem características diferentes das células normais das quais se originam, pois ao longo das divisões celulares (mitose), erros no DNA são transmitidos de uma célula para a próxima, se acumulando com o passar do longo do tempo. Essas alterações podem resultar na perda ou ganho de novos elementos celulares, que são identificáveis pelo sistema imunológico e são chamados de antígenos tumorais. Uma vez que o sistema imunológico detecta essas mudanças, ele inicia mecanismos eficazes para destruir as células cancerosas (Jesus, 2002).

Existem dois tipos de antígenos tumorais, os específicos e os associados. Os antígenos tumorais específicos (ATEs) são expressos somente pelas células tumorais e não por células normais e os associados (ATAs) são aqueles que são expressos tanto por células tumorais quanto por células normais. Geralmente não estimulam respostas imunes devido a auto tolerância (Goldsby, et al., 2002).

Linfócitos T e anticorpos podem detectar antígenos tumorais, os reconhecidos por linfócitos t são considerados os principais alvos da resposta imune antitumoral. As moléculas MHC de classe I, expressam peptídeos para transmitir informações sobre as células para o sistema imune, porém as células cancerosas possuem proteínas diferentes ou mutadas das presentes em células normais. Logo, o reconhecimento é realizado por linfócitos T CD8+, fazendo com que as células tumorais agem como apresentadoras de antígenos (APCs) e expressem seus próprios antígenos aos linfócitos T (Abbas, et al., 2015).

Outro mecanismo importante na resposta imunológica contra o câncer é o papel dos macrófagos na destruição de células tumorais. Embora essas células sejam fundamentais na eliminação de células malignas, sua atividade natural é limitada. No entanto, quando estimuladas por substâncias como interferons e endotoxinas, conhecidas como linfocinas, os macrófagos podem efetivamente eliminar as células cancerosas. Conforme o crescimento do tumor, no entanto, a atividade dos macrófagos tende a diminuir. Indicando que o crescimento do tumor inibe a capacidade dos macrófagos de se ativar (Jesus, 2002).

Assim como os linfócitos T, as células NK desempenham um papel crucial tanto na imunidade inata quanto na adaptativa. Uma característica importante das células NK é que elas não estão restritas ao sistema de histocompatibilidade (MHC) e não

necessitam de uma prévia sensibilização para destruir células tumorais. A atividade das células NK é influenciada por várias substâncias, como citocinas, interferons, fator de necrose tumoral, interleucinas 2 e 12. Por esse motivo, é essencial que elas trabalhem em conjunto com os linfócitos T e os macrófagos, pois são essas células que produzem essas substâncias. Estudos em camundongos demonstraram que animais com níveis elevados de células NK têm uma menor ocorrência de tumores, tanto espontâneos quanto induzidos. Isso sugere uma correlação entre o crescimento tumoral e os níveis de células NK no sangue de pacientes com câncer. Outra estratégia empregada pelos anticorpos é a citotoxicidade dependente do complemento. Neste processo, os anticorpos aderem às células cancerosas e desencadeiam a ativação do sistema complemento, culminando na destruição das células por meio de uma desintegração osmótica (Calich et al, 1988).

De acordo com ZOU, 2006, as células do sistema imune T CD8 atuam reconhecendo antígenos tumorais e para isso os epítomos das células neoplásicas são englobados por células apresentadoras de antígenos (APCs). Os antígenos são processados no interior das APCs e os peptídeos provenientes se conectam às moléculas MHC-I, estas são apresentadas às células T CD8. As APCs (apresentadoras de antígenos) expressam coestimuladores (IL-1) que enviam sinais para a diferenciação das células T CD8 em células T citotóxicas anti-neoplásicas, induzindo a morte das células tumorais. Ou seja, a estimulação da célula T CD8 para ser diferenciada e eliminar a célula neoplásica é mediada pelo reconhecimento de antígenos e fagocitose realizada pelas APCs que expressam IL-1 e estimulam linfócitos T auxiliares (CD4) a expressarem IL-2 (Abbas, et al., 2015).

3. METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, de caráter exploratório, qualitativa. A busca das informações foi conduzida nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Science Direct. Os descritores utilizados foram: estresse e sistema imunológico, estresse e câncer, combinados pelo operador booleano “E” do Decs (descritores em ciência da saúde). Os critérios para a inclusão dos artigos foram aqueles que continham informações condizentes com os três elementos da pesquisa (estresse emocional, sistema imune e câncer), na língua inglesa, portuguesa ou espanhola, com textos completos e publicados no período de 1999 a 2023 e nas áreas temáticas de ciências da saúde, ciências biológicas, multidisciplinares e ciências humanas, que incluam citações. Foram desconsiderados artigos que não tinham relação com o tema abordado nesse estudo ou que fossem trabalhos de revisão de literatura.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca nas bases de dados descritas, foram selecionados para esta revisão um total de 14 artigos. Destes, 9 estudos realizados em humanos, 1 em células e 4 em animais. Em relação ao país de estudo, 3 desses estudos foram feitos no Brasil, 9 nos Estados Unidos, 1 em Israel e 1 no Japão. O quadro 1 indica a relação desses artigos, seguindo a ordem cronológica de publicação.

Quadro 1: Resultados de pesquisa

Ano de publicação País de origem	Título do artigo	Autores	Espécie	Objetivo geral	Principais resultados
1999 Israel	Evidências de que o estresse e as intervenções cirúrgicas promovem o desenvolvimento tumoral suprimindo a atividade das células natural killer	Shamgar Ben-Eliyahu; Gayle G. Page; Raz Yirmiya e Guy Shakhar	Ratos	Avaliar se a atuação do estresse na função das células NK do sistema imune pode facilitar o desenvolvimento de tumores em ratos.	Alterações na porcentagem de células LGL/NK induzidas pelo estresse e redução da atividade citotóxica das NK apenas nos ratos estressados. Tumor de pulmão da linha MADB106 teve maior desenvolvimento e agressividade em ratos estressados.
2000 EUA	Capacidade de reparo do DNA em estudantes de medicina saudáveis durante e após o estresse do exame	Lorenzo Cohen; Gailen D. Marshall Jr; Lie Cheng, Sandeep K. Agarwal e Qingyi Wei	Humanos	Avaliar a influência do estresse sobre a capacidade de reparo do DNA, um dos fatores responsáveis pela carcinogênese.	Aumento da capacidade de reparo do DNA durante período de estresse.
2000 Japão	Estresse de isolamento social aumentou a metástase do CCR de colon murino 26-L5 ao suprimir respostas imunes em camundongos.	Wenjuan Wu; Takeshi Yamaura; Koji Murakami; Jun Murata; Kinzo Matsumoto; Hiroshi Watanabe e Ikuo Saiki	Camundongos	Investigar o efeito do estresse na formação de metástases tumorais no fígado de camundongos após a injeção de células de carcinoma de cólon 26-L5.	Aumento de metástases no fígado de carcinoma de cólon 26-L5 e redução da atividade de células NK e PEMs no grupo estressado.

2003 Brasil	Efeitos de estressores físicos e psicológicos sobre o comportamento, atividade de macrófagos e crescimento do tumor de Ehrlich	João Palermo-Neto; Cristina de Oliveira Massoco e Welker Robespierre de Souza	Camundongos	Analisar os efeitos do estresse em camundongos na supressão do sistema imune e crescimento do tumor de Ehrlich.	Diminuição da disseminação e fagocitose de macrófagos nos grupos estressados, assim como maior crescimento do tumor de Ehrlich, em comparação com grupo controle.
2004 EUA	O estresse crônico acelera a carcinogênese cutânea induzida por ultravioleta	Jason Parker; Sabra L. Klein; Martha K. McClintock; Warwick L. Morison; Xiaobu Ye; Claudio J. Conti; Norman Peterson; Carlos H. Nousari e Francisco A. Tausk	Ratos	Avaliar a influência do estresse na progressão ou aceleração do crescimento de câncer em ratos a partir de uma fonte artificial de neoplasia.	Aumento do desenvolvimento de tumores no grupo estressado.
2004 EUA	Pacientes com câncer de mama apresentam melhora nas funções imunológicas e neuroendócrinas após a terapia de massagem	Maria Hernandez-Reif; Gail Ironson; Tiffany Field; Judith Hurley; Galia Katz; Miguel Diego; Sharlene Weiss; Mary Ann Fletcher; Saul Schanberg; Cynthia Kuhn e Iris Burman	Humanos	Analisar os efeitos da terapia de massagem na melhora do quadro clínico de pacientes com câncer de mama, a partir da diminuição do estresse e melhora da função imunológica.	Aumento de células NK e linfócitos no grupo que recebeu as sessões de massagem e redução dessas células no grupo controle.
2008 EUA	Intervenção psicológica melhora sobrevida de pacientes com câncer de mama: ensaio clínico randomizado	Barbara L. Andersen; Hae-Chung Yang; William B. Farrar; Deanna M. Golden-Kreutz; Charles F. Emery; Lisa M. Thornton; Donn C. Young e William E	Humanos	Analisar se intervenção psicológica (para redução de estresse) em pacientes com câncer pode causar melhoras no quadro clínico e aumentar a sobrevida em relação aos pacientes que não receberam a	Aumento de sobrevida dos pacientes tratados em comparação com o grupo sem intervenção psicológica.

		Carson		intervenção.	
2008 EUA	Estresse, imunidade e câncer cervical: resultados biocomportamentais de um ensaio clínico randomizado	Edward L. Nelson; Lari B. Wenzel; Kathryn Osann; Aysun Dogan-Ates; Nissa Chantana; Astrid Reina-Patton; Amanda K. Laust; Kevin P. Nishimoto; Alexandra Chicz-DeMet; Nefertiti du Pont e Bradley J. Monk	Humanos	Analisar a melhora da qualidade de vida de pacientes com câncer cervical a partir de intervenção psicológica afim de constatar a influência do estresse na fisiologia básica.	Maior atividade de células Th1 após intervenção psicológica para redução de estresse.
2011 EUA	O estresse psicológico está associado a níveis alterados de Células Supressoras Derivadas do Mielóide em Pacientes com Câncer de Mama	Bethany L. Mundy-Bosse; Lisa M. Thornton; Hae-Chung Yang; Barbara L. Andersen e William E. Carson	Humanos	Avaliar a relação entre o estresse e a função imunológica de pacientes com câncer de mama, a partir de alterações no número de células supressoras derivadas das mieloides (MDSC).	Níveis elevados de MDSC, cortisol e IL-1Ra e número reduzido de células NK no grupo com alto estresse em comparação com o grupo com baixo estresse.
2012 EUA	Mudança longitudinal no comprimento dos telômeros e a resposta ao estresse crônico em um estudo clínico biocomportamental piloto randomizado: implicações para a prevenção do câncer	Kelly A. Biegler; Amanda K. L. Anderson; Lari B. Wenzel; Kathryn Osann e Edward L. Nelson	Humanos	O comprimento encurtado de telômeros pode estar associado a mortalidade no câncer, este estudo explora a influência do estresse na alteração da dinâmica dos telômeros em pacientes com câncer.	Mudança no comprimento dos telômeros na população CD14+.

2015 Brasil	Estresse psicológico crônico e seu impacto no desenvolvimento de neoplasia mamária agressiva	Thayse Fachin Cormanique; Lirane Elize Defante Ferreto de Almeida; Cynthia Alba Rech; Daniel Rech; Ana Cristina da Silva do Amaral Herrera e Carolina Panis	Humanos	Investigar a influência do estresse na maior agressividade do tumor de mama comparando mulheres com alto nível de estresse e um grupo controle (sem estresse).	Predominância de tumores HER2 positivos no grupo de Estresse em comparação com o controle.
2018 EUA	Células, citocinas, quimiocinas e estresse oncológico: estudo biocomportamental de pacientes com leucemia linfocítica crônica	Barbara L. Andersen; Neha Godiwala Goyal; David M. Weiss; Travis D. Westbrook; Kami J. Maddocks; John C. Byrd e Amy J. Johnson	Humanos	Avaliar a correlação entre estresse e marcadores celulares, citocinas e quimiocinas específicas de leucemia linfocítica crônica.	níveis mais altos de IL-16 associado a níveis elevados de estresse.
2019 Brasil	Efeito do cortisol em células leucêmicas K562	Marcelo de Oliveira Fonseca; Newton Soares da Silva e Cristina Pacheco Soares	Células	Explorar a ação do cortisol (hormônio do estresse) no desenvolvimento de células cancerosas, particularmente de leucemia mieloide crônica.	células K562 incubadas com cortisol por 24 horas, tiveram redução da atividade mitocondrial e em um período maior de incubação aumentaram sua resistência.
2019 EUA	A Redução do Estresse Baseada em Mindfulness Proporciona Benefícios Psicológicos e Restaura a Função Imunológica de Mulheres Recém-Diagnosticadas com Câncer de Mama: Um Ensaio Randomizado com Controle Ativo.	Linda Witek-Janusek; Dina Tell e Herbert L. Mathews	Humanos	Determinar se a redução do estresse baseado em Mindfulness (MBSR) em mulheres com câncer de mama pode beneficiar a função imunológica.	Aumentos significativamente maiores na atividade citotóxica das NK e produção de IFN-gama nas mulheres que passaram pelo MBSR.

Fonte: Elaboração própria

O estresse crônico pode afetar negativamente o sistema imunológico, isto pode ser visto no estudo realizado em 1999, por Eliyahu, et al., que avaliou as alterações induzidas pelo estresse na atividade das células NK e como isto poderia promover o desenvolvimento de tumores em ratos. Duas situações de estresse foram utilizadas: natação forçada e cirurgia abdominal. Foi estudada a resistência do corpo para evitar o surgimento de tumores em ratos. Quando os ratos passaram por estresse devido à natação, houve um aumento na mortalidade relacionada à leucemia CRNK-16 e no crescimento de tumores metastáticos no adenocarcinoma MADB106. O número de glóbulos brancos por mililitro de sangue diminuiu significativamente aos 40 minutos e 1 hora após o estresse, retornando ao normal 3 e 6 horas após o estresse e foi significativamente maior do que o normal depois de 12 e 18 horas após o estresse. Isso poderia indicar uma adaptação do organismo após enfrentar o estresse como um modo de recuperar sua homeostasia. A porcentagem de células LGL (linfócitos grandes granulares) e NK dentro da população de glóbulos brancos aumentou significativamente aos 40 minutos e 1 hora, diminuiu significativamente as 3 e 6 horas e retornou ao normal as 12 e 18 horas após a situação de estresse. Diferente dos glóbulos brancos totais avaliados anteriormente, as células NK aumentaram nos primeiros momentos de estresse, porém tiveram uma diminuição significativa após um período maior do evento estressante.

Esse comportamento descrito por Eliyahu e colegas (1999) pode ser explicado devido à alta liberação de cortisol após uma situação de estresse, podendo agir sobre a atividade de linfócitos T e células NK. Fonseca, Silva e Soares, em 2019, demonstraram que o cortisol (hormônio altamente secretado durante situações de estresse) possui influência na atividade mitocondrial e no desenvolvimento de células tumorais (com foco em células humanas de leucemia mieloide crônica), as células foram tratadas com diferentes quantidades de cortisol (ou hidrocortisona). Os autores estudaram como as células respondiam ao cortisol em diferentes quantidades e por diferentes intervalos de tempo. Muitas células sobreviveram à ação do cortisol e apresentaram aumento da atividade mitocondrial em um período maior de incubação, demonstrando o aumento da sua resistência e capacidade de se adaptar a níveis elevados de cortisol. Os autores ressaltam também que o cortisol liberado durante o estresse atua como um regulador do sistema imunológico, suprimindo a ação de células que atuam na resposta antitumoral (como as células NK). Além das alterações numéricas em células LGL, NK e glóbulos brancos encontradas nos ratos estressados no estudo de Eliyahu, et al., (1999), também foi observada uma redução significativa na atividade citotóxica realizada pelas NK, em ratos que foram submetidos ao estresse de natação. Estes resultados podem estar relacionados com a alta secreção de cortisol ocasionada pelo estresse.

A influência negativa do estresse no sistema imune também pode ser observada no estudo de Wu, et al., publicado no ano de 2000, realizado no Japão, onde camundongos isolados socialmente exibiram uma redução significativa da atividade das células NK em comparação com os camundongos alojados em grupo. Primeiramente os autores injetaram células do carcinoma de cólon 26-L5 nos camundongos, fazendo-os passar pela situação de estresse de isolamento social e posteriormente sendo sacrificados para avaliar metástases do tumor no fígado. Os camundongos estressados apresentaram aumento significativo no número de colônias tumorais em comparação com o grupo controle, juntamente com menor

atividade de células NK e redução da citotoxicidade das PEMs (sigla em inglês para Peritoneal Exudate Macrophages), macrófagos peritoneais, contra as células do carcinoma de cólon 26-L5. De acordo com os autores elas desempenham um papel importante na defesa do organismo contra agentes infecciosos e na remoção de células anormais ou danificadas.

Já para Palermo-Neto, Massoco e Souza (2003) o estresse físico e psicológico afetou negativamente, não células NK, mas os macrófagos, diminuindo sua disseminação e sua atividade fagocítica, em camundongos. Essa mudança não foi evidenciada no grupo de controle (sem estresse). Esse experimento realizado em São Paulo, no Brasil, expôs camundongos adultos, uma vez por dia, a diferentes situações estressantes como choques nas patas a um tipo de estresse emocional gerado através de uma caixa de comunicação. Nessa caixa, os ratos não recebiam choques nas patas, mas ouviam as respostas de outros ratos que estavam passando pelo estresse. O resultado foi a redução da capacidade de fagocitose de macrófagos nos camundongos estressados, além de um aumento e aceleração do desenvolvimento do tumor ascítico de Erlich. Os camundongos estressados apresentaram maior quantidade de células tumorais e de líquido ascítico. Esse aumento do desenvolvimento do tumor poderia estar relacionado com a diminuição da atividade imunológica ocasionada pelo estresse.

O desenvolvimento acelerado do tumor em animais estressados também foi evidenciado no estudo de Parker, et al., (2004), onde os animais estressados apresentaram mudanças significativas em comparação com os animais de controle (sem estresse). Nesse experimento os camundongos, primeiramente, foram expostos a doses carcinogênicas de luz ultravioleta (UV) como fonte artificial para o desenvolvimento de neoplasmas. O estresse foi ocasionado pela exposição a urina de raposa (o predador natural desses animais), enquanto o grupo controle permaneceu livre de estresse. O resultado foi o desenvolvimento acelerado de neoplasma cutâneo no grupo estressado, o primeiro tumor apareceu no grupo após 8 semanas, enquanto os camundongos não estressados começaram a desenvolvê-los em um período bem mais tarde. Como citado no referencial teórico deste estudo, a vigília e combate contra tumores no organismo depende da cooperação entre macrófagos, linfócitos e células NK e outros mecanismos imunológicos. Portanto, a supressão desses componentes pode comprometer a competência da imunidade antitumoral e facilitar o desenvolvimento ou aceleração do crescimento de tumores, como pode ser observado nos estudos acima.

Há semelhanças no estudo de Mundy-Bosse, et al., publicado no ano de 2011 em relação aos efeitos do estresse no sistema imunológico, por meio da liberação do hormônio cortisol. Os autores identificaram um grupo de 8 pacientes com alto estresse e um grupo controle com baixos níveis de estresse, avaliados pela “Escala de Impacto de Eventos” (IES). Foi realizada análise de citocinas no plasma e da função imunológica dos dois grupos para avaliar a citotoxicidade de células NK, proliferação de células T e MDSC (células supressoras derivadas de mielóide), além desses marcadores, o Cortisol salivar, norepinefrina e epinefrina dos pacientes também foram analisados. O grupo com alto nível de estresse apresentou maiores níveis de cortisol circulante e de MDSC e conseqüentemente menor número de células NK, pois de acordo com os autores o cortisol e as MDSC possuem atividade

imunossupressora sob diversas células do sistema imune, inclusive sob células NK que atuam reconhecendo células cancerosas. Curiosamente as pacientes do grupo de estresse tiveram maior reincidência da doença e apenas 4 foram curadas enquanto as pacientes com baixos níveis de estresse demoraram mais tempo para uma recorrência do câncer de mama e 7 delas ficaram livres da doença após tratamento cirúrgico. Esses dados podem indicar que a supressão do sistema imune ocasionada pelos altos níveis de estresse psicológico vivenciado por pacientes oncológicos tem influência no desenvolvimento acelerado do tumor e em sua agressividade.

O estudo de Cormanique, et al., realizado em 2015 no Brasil também mostrou o impacto do estresse na característica da doença, porém não por via imunológica. Neste estudo, 34 mulheres com câncer de mama foram separadas em dois grupos de acordo com uma entrevista e com seus resultados no questionário de autorrelato (SRQ-20), uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para rastrear transtornos psiquiátricos, que avaliaram os níveis e histórico de estresse. Foram retiradas amostras dos tumores para realizar detecção de proteínas específicas no tecido, sendo elas o receptor de estrógeno (RE), o receptor de progesterona (RP) e o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2). Nos achados desse estudo a subtipagem molecular do tumor de mama das pacientes do grupo de estresse apresentou predominância de tumores HER2 e de acordo com os autores os cânceres de mama com aumento de HER2 resultam em uma forma mais agressiva da doença, devido à sua rápida proliferação e disseminação. Ainda de acordo com os autores o câncer HER2 utiliza lipídeos como fonte de energia sendo mais comum em mulheres com sobrepeso, neste estudo foi mostrado que as pacientes do grupo com altos níveis de estresse também apresentaram maior gordura corporal em relação ao grupo de baixo estresse. Isto indica que nesse estudo em particular o estresse está associado a maior agressividade do tumor, porém não pela sua atuação na supressão do sistema imune.

Já para Andersen, et al., (2018) o alto estresse em pacientes com leucemia linfocítica crônica está relacionado a maior recorrência da doença e um pior prognóstico devido a sua influência em marcadores celulares e imunológicos. Seu estudo teve um total de 152 participantes com LLC que foram entrevistados e responderam a IES (escala de impacto de eventos), para avaliar e separá-los em relação ao nível de estresse emocional, além disso, os pacientes também fizeram coleta de sangue para as análises clínicas. Foi feita avaliação dos níveis plasmáticos de citocinas (TNF α , APRIL, BAFF, IL-6, IL-10, IL-16 e VEGF) e da quimiocina CCL3 foi quantificada usando ensaios individuais de imunoensaio enzimático e contagem absoluta de linfócitos (ALCs). Os pacientes com estresse elevado apresentaram níveis mais altos de IL-16, que de acordo com os autores é uma citocina envolvida em processos inflamatórios e na regulação do sistema imunológico e a IL-16 pode suprimir a função efetora das células T, impactando assim uma resposta antitumoral eficiente já que elas desempenham funções importantes contra o crescimento e desenvolvimento de células tumorais. Assim como nos estudos anteriores esses dados confirmam que o estresse contribui para a proliferação e sobrevivência de células tumorais devido a sua supressão na atividade das NK, células T e macrófagos.

Uma pesquisa realizada no Texas por Cohen, et al., no ano de 2000 investigou se o estresse emocional, além de ter influência no sistema imunológico, poderia ter influência na capacidade de reparo a danos no DNA. A deficiência no reparo do DNA pode gerar acúmulo de mutações e danos celulares, podendo ser um fator de susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer. O estudo foi realizado em estudantes de medicina durante períodos de alto e baixo estresse psicológico devido a um exame importante da universidade. 16 alunos completaram o estudo. Os resultados dos testes laboratoriais indicaram que houve maior capacidade de reparação do DNA durante o período de estresse. Os autores explicam, que essa população do estudo é uma população saudável, e o aumento no reparo do DNA pode ter sido uma resposta adaptativa do organismo diante do estresse e que em uma população menos saudável e com estresse crônico este reparo poderia não ser efetivo. Isto mostra que além de suprimir a função imunológica, o estresse também poderia estar associado com danos ao DNA.

Biegler, et al., (2012) investigaram a hipótese de que a modificação na forma como o corpo responde ao estresse crônico também poderia afetar o comprimento dos telômeros. De acordo com os autores telômeros são sequências de DNA localizadas nas extremidades dos cromossomos e sua principal função é proteger o material genético durante a divisão celular, prevenindo a degradação e fusão dos cromossomos. À medida que as células se dividem, os telômeros se encurtam e esse encurtamento está associado ao envelhecimento celular e telômeros mais curtos podem estar associados a um maior risco de doenças crônicas, incluindo câncer, devido ao papel que desempenham na integridade do genoma. O estudo foi realizado com 22 pacientes sobreviventes de câncer cervical, os pacientes responderam ao BSI-18, um questionário com 18 perguntas que pontua o nível de estresse. Os autores examinaram amostras biológicas de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) para observar alterações no comprimento dos telômeros. Níveis baixos de estresse estavam associados a um aumento no comprimento de telômeros na subpopulação CD14+, esses dois estudos mostram que a influência do estresse não parece estar restrita apenas ao sistema imunológico, o que indica que o estresse crônico pode ter um impacto mais amplo no corpo do que inicialmente se pensava.

Alguns estudos em humanos não avaliaram a influência do estresse no desenvolvimento ou agressividade do câncer em si mas avaliaram como estratégias para gerenciar o estresse podem desempenhar um papel importante no bem-estar geral e na resposta ao tratamento, como é o caso do estudo de Hernandez-Reif, et al., (2004) onde 34 mulheres com câncer de mama receberam sessões de massoterapia durante 5 semanas, também foi feito um grupo para controle dos resultados. O objetivo das sessões de massagem foi a redução dos níveis de estresse das pacientes afim de observar se haveria melhora do sistema imunológico. Foram escolhidos três testes de escala de ansiedade e humor para avaliar a redução do estresse, sendo eles o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI), Perfil de Estados de Humor (POMS) e Sintoma Lista de Verificação-90-R (SCL-90-R) preenchidos no primeiro e no último dia das sessões de massagem. Norepinefrina, cortisol e epinefrina que podem ser usadas como medidas de estresse. Os resultados encontrados por Hernandez-Reif, et al., (2004) demonstraram que as sessões de massoterapia reduziram os níveis de estresse do grupo e aumentou o

número de células NK e linfócitos (o que poderia estar associado com diminuição da secreção de cortisol), este estudo mostra que as intervenções terapêuticas, como massagens, possuem impacto significativo sob o sistema imunológico e neuroendócrino atenuando os sintomas de estresse psicológico em pacientes com câncer, reduzindo a taxa de morbidade e mortalidade nessa população.

A redução da mortalidade e aumento de sobrevida de pacientes humanos com câncer após terapias de alívio de estresse psicológico é visto também no estudo de Andersen, et al., (2008). Nesse estudo 227 mulheres diagnosticadas com câncer de mama foram avaliadas psicologicamente quanto ao estresse emocional. A estratégia terapêutica de alívio ao estresse foram sessões de terapia em grupo, os pacientes foram reavaliados de 6 em 6 meses, este estudo teve duração de 11 anos. O objetivo da intervenção psicológica que os pacientes receberam foi melhorar a qualidade de vida, de comportamento saudável (dietas e exercícios) e facilitar sua adesão ao tratamento e acompanhamento médico, as técnicas incluíram relaxamento muscular progressivo para redução de estresse. Também foi mantido um grupo controle, sem intervenções. As pacientes no grupo de redução do estresse tiveram um maior tempo de sobrevida em comparação com o grupo controle. A ideia dos autores é que o sistema imunológico pode ser afetado por fatores psicológicos e comportamentais, e isso pode influenciar a progressão da doença.

Nelson, et al., (2008) também realizaram um estudo na mesma linha de pensamento, com 50 pacientes diagnosticados com câncer cervical na Califórnia (EUA) que receberam intervenção psicológica por telefone com aconselhamento de cuidados cotidianos. O estudo teve duração de 4 meses, os pacientes forneceram sangue e saliva para análises clínicas no início e no final da intervenção terapêutica. Os achados dessa pesquisa foram um aumento significativo no sistema imunológico em relação a Th1 nos pacientes após as sessões por telefone. De acordo com os autores, esta melhoria poderia indicar a importância da manutenção psicológica em pacientes oncológicos, pois as células Th1 produzem citocinas, como o interferon-gama (IFN- γ), que têm propriedades antitumorais. Essas citocinas ativam outras células do sistema imunológico, como os linfócitos T citotóxicos e os macrófagos, que são eficazes na destruição e na eliminação de células tumorais.

O mesmo achado de Nelson, et al., (2008) pode ser observado na pesquisa de Janusek, Tell e Matthews (2019) cujo objetivo também foi determinar se a redução do estresse beneficia a função imunológica. O estudo foi feito em 124 mulheres que haviam sido recentemente diagnosticadas com câncer de mama sendo a estratégia utilizada para redução do estresse o MBSR (Mindfulness-Based Stress Reduction em inglês), que pode ser traduzido para o português como "Redução do Estresse Baseada em Mindfulness." É um programa estruturado que combina práticas de atenção plena, meditação e yoga para ajudar as pessoas a lidarem com o estresse, a dor crônica, e melhorar o bem-estar geral. Das 124 mulheres, 63 participaram da terapia de MBSR enquanto 61 participaram de um grupo controle para os resultados. Neste estudo também houve aumentos na atividade das células NK e nos níveis de produção de IFN-gama (que como supracitado por Nelson, et al., (2008) possui propriedades antitumorais). O IFN-gama é produzido por várias células do sistema imunológico, como células T, células NK e macrófagos, em resposta a estímulos como vírus, bactérias e células cancerosas. Sua principal função é ativar e modular

a resposta imunológica, estimulando a atividade de células que destroem agentes patogênicos ou células anormais. No contexto do câncer, o IFN-gama desempenha um papel na promoção da resposta antitumoral, auxiliando na identificação e destruição de células cancerosas pelo sistema imunológico. Esses achados fortalecem a atuação negativa do estresse sob o sistema imunológico, prejudicando a resposta imune contra tumores (Tg Shrihari, 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a elaboração deste estudo, investigamos a complexa interação entre o estresse, o sistema imunológico e o desenvolvimento do câncer. As evidências reunidas indicam que o estresse crônico pode ter um impacto significativo na inibição do sistema imunológico, comprometendo sua capacidade de identificar e destruir células cancerosas. Apesar de não ser uma causa direta e agir de forma isolada no desenvolvimento de um tumor, ele pode estabelecer um ambiente propício para o desenvolvimento acelerado das células cancerosas, como pôde ser observado nos estudos abordados. No entanto, é importante reconhecer as limitações deste estudo. A complexidade do estresse e sua interação com o sistema imune e o câncer ainda não foram totalmente desvendadas, e há uma necessidade de mais pesquisas neste campo. Adicionalmente, é importante destacar que as pesquisas aqui evidenciadas têm analisado diferentes tipos de tumores com diversas origens, em populações geneticamente diversas e com comportamentos diferentes, o que dificulta a avaliação e comparação dos resultados alcançados.

Podemos concluir que a detecção precoce e o manejo do estresse em pacientes com câncer podem desempenhar um papel crucial no tratamento global da doença. Intervenções psicológicas e terapias destinadas a atenuar os efeitos adversos do estresse (como ventosa terapia, massagens relaxantes, acupuntura, meditação, atividades recreativas e fitoterapia) não apenas podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também têm o potencial de influenciar positivamente a resposta imune antitumoral.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-766648>. Acesso em: 10 out. 2023.
- AMORIM, Maria Helena Costa; RUMJANEK, Vivian Mary Barral Dodd. **A enfermagem e a psiconeuroimunologia no câncer de mama**. 142 f. Dissertação (Doutorado em Enfermagem) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 1999.
- ANDERSEN, Barbara. et al. **A intervenção psicológica melhora a sobrevivência de pacientes com câncer de mama: um ensaio clínico randomizado**. *Câncer*, v. 113, n. 12, p. 3450-3458, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19016270/>. Acesso em: 3 nov. 2023.
- ANDERSEN, Barbara. et al. **Células, citocinas, quimiocinas e estresse oncológico: um estudo biocomportamental de pacientes com leucemia linfocítica crônica**. *Câncer*, v. 124, n. 15, p. 3240-3248, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757455/>. Acesso em: 2 nov. 2023.
- AYACHE, Danusa C. G.; COSTA, Izaías P.. **Alterações da Personalidade no Lúpus Eritematoso Sistêmico**. *Rev Bras Reumatol*, v. 45, n. 5, p. 313-318, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/pvJmLtpmwh4TYxR5ZsqpcQr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 16 out. 2023.
- BATISTA, Delma R.R.; MATTOS, Magda; SILVA, Samara F. **Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento**. *Revista De Enfermagem Da UFSM*, v. 5, n. 3, p. 499-510, 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/15709/pdf>. Acesso em: 16 out. 2023.
- BIEGLER, Kelly. et al. **Mudança longitudinal no comprimento dos telômeros e resposta ao estresse crônico em um estudo clínico biocomportamental piloto randomizado: implicações para a prevenção do câncer**. *Pesquisa de prevenção ao câncer*, v. 5, n. 10, p. 1173-1182, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827974/>. Acesso em: 5 nov. 2023.
- BRAGION, Amanda. **A relação do estresse com o enfraquecimento do sistema imunológico como vulnerabilidade para o desenvolvimento de formações tumorais: a atuação da psicologia como prevenção e controle**. Marília, s.n, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ses-32346>. Acesso em: 4 nov. 2023.
- CABRAL, A. P. et al. **O estresse e as doenças psicossomáticas**. Monografia (Revista de Psicofisiologia do Departamento de Fisiologia e Biofísica) - Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Minas Gerais, 1997.

CAPRISTE, et al. **Reflexões sobre a influência do estresse crônico na transformação de células saudáveis em células cancerígenas.** Revista de Enfermagem. Recife, v.11, n. 6, p. 2473-2479, jun. 2017. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002914656>. Acesso em: 12 dez. 2023.

CLÍNICA REVITALIZE. **Estresse - Positivo ou Negativo?**, 2021. Disponível em: <https://clinicarevitalize.com.br>. Acesso em: 3 out. 2023.

CNN. **OMS estima que o estresse atinge cerca de 90% da população mundial; saiba como combatê-lo.** 2021. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/entenda-os-sinais-de-alerta-do-estresse-que-atinge-90-da-populacao>. Acesso em: 30 set. 2023.

COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Disponível em: <https://vdocuments.mx/coico-imunologia-6a-ed.html?page=4>. Acesso em: 3 out. 2023.

COHEN, Lorenzo, et al. **Capacidade de reparo do DNA em estudantes de medicina saudáveis durante e após o estresse do exame.** Journal of Behavioral Medicine, Vol. 23, No. 6, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11199086/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

CORMANIQUE, Tayse. et al. **Estresse psicológico crônico e seu impacto no desenvolvimento de neoplasia mamária agressiva.** Einstein, v. 13, n. 3, p. 352-356, 2015. Disponível em: scielo.br/j/eins/a/Sb6dHXtpycXL68HnHQXvg4Q/?format=pdf. Acesso em: 5 nov. 2023.

DELVES, P. et al. **Considerações gerais sobre o sistema imunológico.** 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/fatos-r%C3%A1pidos-doen%C3%A7as-imunol>. Acesso em: 3 out. 2023.

ELIYAHU, Shamgar, et al. **Evidência de que o estresse e as intervenções cirúrgicas promovem o desenvolvimento do tumor, suprimindo a atividade das células natural killer.** Revista Internacional do câncer, v. 80, n. 6, p. 880-888, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10074922/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

FONSECA, Marcelo de O.; SILVA, Newton S.; SOARES, Cristina P. **Efeito do cortisol em células leucêmicas K562.** Revista O Mundo Da Saúde, v. 43, n. 4, p. 862-869, 2019. Disponível em: <https://revistamundodasaude.emnuvens.com.br/mundodasaude/article/view/25/853>. Acesso em: 5 nov. 2023.

FRANÇA, Ana Cristina; RODRIGUES, Avelino Luiz. **Stress e Trabalho: numa abordagem psicossomática.** São Paulo: Atlas, 2002. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-601661>. Acesso em: 3 out. 2023.

GOLDSBY, R. A; KINDT, T. J; OSBORNE, B. A. Kuby. **Imunologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. Disponível em: https://www.academia.edu/3598948/Immunology_pdf. Acesso em: 2 out. 2023.

HERNANDEZ-REIF, Maria, et al. **Pacientes com câncer de mama melhoraram funções imunológicas e neuroendócrinas após massagem terapêutica**. Revista de pesquisa psicossomática, v. 57, n. 1, p. 45-52, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256294/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

Instituto Nacional De Câncer (Brasil). **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**, v. 4. Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//registro_de_base_populacional_completo.pdf. Acesso em: 3 out. 2023.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 3 out. 2023.

JANUSEK, Linda; TELL, Dina; MATHEWS, Herbert. **A Redução do Estresse Baseada em Mindfulness Proporciona Benefícios Psicológicos e Restaura a Função Imunológica de Mulheres Recém-Diagnosticadas com Câncer de Mama: Um Ensaio Randomizado com Controle Ativo**. Brain Behav Immunity, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953776/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

JESUS, M. C. **Imunologia do câncer**. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002.

LORENZO, C. et al. **Capacidade de reparo do DNA em estudantes de medicina saudáveis durante e após o estresse nos exames**. Jornal de Medicina Comportamental, v. 23, n. 6, p. 531-544, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11199086/#:~:text=Participants%20reported%20significantly%20higher%20levels,subject%20stress%20levels%20and%20DRC>. Acesso em: 4 nov. 2023.

LOURES, D. et al. **Estresse Mental e Sistema Cardiovascular**. Arq Bras Cardiol, v. 78, n. 5, p. 525-530, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/qWvvLPQ5BGKykyjxDp74CkJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 2 out. 2023.

MUNDY-BOSSE, Bethany. et al. **O estresse psicológico está associado a níveis alterados de células supressoras derivadas de mielóides em pacientes com câncer de mama**. Imunologia Celular. v. 270, n. 1, p. 80-87, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600570/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

NASCIMENTO, A. et al. **Os impactos do estresse e ansiedade na imunidade: uma revisão narrativa.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 12, p. 1-7, 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11330/6731>. Acesso em: 3 out. 2023.

NECA, C. et al. **A influência do estresse sobre o sistema imunológico: Uma revisão da literatura.** Research, Society and Development, v. 11, n. 8, p. 1-6, 2022. Disponível em: <file:///C:/Users/gabri/Downloads/18291-Article-356669-1-10-20220628.pdf>. Acesso em: 3 out. 2023.

NELSON, Edward. et al. **Estresse, imunidade e câncer cervical: resultados biocomportamentais de um ensaio clínico randomizado [corrigido].** Jorna oficial da Associação Americana para pesquisa do câncer, v. 14, n. 7, p. 2111-2118, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18381952/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

NETO, João; MASSOCO, Cristina; SOUZA, Welker. **Efeitos de estressores físicos e psicológicos no comportamento, atividade de macrófagos e crescimento do tumor de Ehrlich.** Cérebro, Comportamento e Imunidade, v. 17, n. 1, p. 43-54, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159102000570>. Acesso em: 5 nov. 2023.

OPPERMANN, Rui V.; ALCHIERI, João Carlos; CASTRO, Gabriel D. **Efeitos do estresse sobre a imunidade e a doença periodontal.** Revista da faculdade de odontologia de Porto Alegre, v. 43, n. 2, p. 52-59, 2002. Disponível em: <file:///C:/Users/gabri/Downloads/doiufrgs,+52-59.pdf>. Acesso em: 2 out. 2023.

PAGLIARONI, Ana Carolina; SFORCIN, José Mauricio. **Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico.** Biosaúde, v. 11, n. 1, p. 57-90, 2009. Disponível em: <file:///C:/Users/gabri/Downloads/biosaude,+Gerente+da+revista,+24304-108858-1-CE.pdf>. Acesso em: 2 out. 2023.

PARKER, Jason. et al. **O estresse crônico acelera a carcinogênese cutânea induzida por ultravioleta.** Jornal da Acadêmica Americana de Dermatologia, v. 51, n. 6, p. 919-922, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15583583>. Acesso em: 1 nov. 2023.

QUAKININ, S. **Mediadores de integração entre o sistema nervoso central e o sistema imunitário - A SIDA numa abordagem psiconeuroimunológica.** Revista Portuguesa de Psicossomática. v. 1, n. 2, 1999. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/287/28710208.pdf>. Acesso em: 5 set. 2023.

REICHE, Edna M.V.; NUNES, Sandra O.V.; MORIMOTO Helena K. **Disfunções no Sistema Imune Induzidas pelo Estresse e Depressão: Implicações no Desenvolvimento e Progressão do Câncer.** Rev. Bras. Oncologia Clínica, v. 1, n. 5, p. 19-28, 2005. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/5/artigo3.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2023.

SADIR, Maria A.; BIGNOTTO, Márcia M.; LIPP, Marilda E.N. **Stress e qualidade de vida: influência de algumas variáveis pessoais.** Paidéia, v. 20, n. 45, p. 73-81, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/paideia/a/ctxdtbWNVN6FFJCFvtGKXJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 ago. 2023.

SELYE, H. **A Syndrome produced by diverse nocuous agents.** Nature, v. 138, n. 32, p.32, 1936. Disponível em: <file:///C:/Users/gabri/Downloads/138032a0.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2023.

SILVA, Rodrigo M.; GOULART, Carolina T.; GUIDO, Laura de A.. **Evolução histórica do conceito de estresse.** Revisa, v. 7, n. 2, p. 148-156, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1096966>. Acesso em: 5 set. 2023.

SKLAR, Lawrence S.; ANISMAN, Hymie. **Stress e câncer.** Psychological Bulletin, v. 89, n. 3, p. 369–406, 1981. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1981-21620-001>. Acesso em: 5 set. 2023.

SMELTZER, S. et al. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sms-1703>. Acesso em: 28 ago. 2023.

SOUZA, B. et al. **Pacientes em uso de quimioterápicos: depressão e adesão ao tratamento.** Rev Esc Enferm USP, v. 47, n. 1, p. 61-68, 2013. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/268282047.pdf>. Acesso em: 10 set. 2023.

STEIN, H. et al. **A expressão do antígeno Ki-1 associado à doença de Hodgkin em reativos e tecido linfóide neoplásico: evidência de que as células de Reed-Sternberg e as malignidades histiocíticas são derivadas de células linfóides ativadas.** Sangue, v. 66, n. 4, p. 848-858, 1985. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/19286063_Stein_H_Mason_DY_Gerdes_J_O'Connor_N_Wainscoat_J_Pallesen_G_Gatter_K_Falini_B_Delsol_G_Lemke_H_Schwartz_R_Lennert_KThe_expression_of_the_Hodgkin's_disease_associated_antigen_Ki-1_in_reactive_and_neo. Acesso em: 5 set. 2023.

TERRA, Bruno; MAIA, Amanda M. **Leucemia de grandes linfócitos granulares.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.32, n.2, p. 141-148, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/t69L7Zm6Z4ZZrm73R4hTGrJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 5 set. 2023.

VALLE, Luiza Helena L. Ribeiro. **Estresse e Distúrbios do Sono no Desempenho de Professores: Saúde Mental no Trabalho.** 2011. Tese (Pós-graduação em Psicologia. Área de concentração: Psicologia Social) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em:

https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47134/tde-22072011-104245/publico/valle_do.pdf. Acesso em: 27 ago. 2023.

WENJUAN, Wu. et al. **O estresse do isolamento social aumentou a metástase hepática de células de carcinoma 26-L5 do cólon murino, suprimindo as respostas imunes em camundongos**. Ciências da Vida, v. 66, n. 19, p. 1827-1838, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10809180/>. Acesso em: 01 nov. 2023.