



IMPACTO DO ESTRESSE NA FUNÇÃO IMUNOLÓGICA E PROGRESSÃO DO CÂNCER

LARA BARBOSA CAIXETA; CAROLINA FERRAZ CAPUCHO; LUCAS REZZO DE SOUZA; PAULO HENRIQUE SILVEIRA SANTOS; JONATAS RAFAEL DE OLIVEIRA

RESUMO

Introdução: O estresse é uma resposta biológica essencial para a adaptação, mas sua persistência pode comprometer a homeostase e levar a doenças. A imunidade desempenha um papel crucial na defesa contra agentes externos, sendo afetada pelo estresse crônico, que reduz a eficácia da resposta imunológica e favorece o desenvolvimento de câncer. A desregulação neuroendócrina e imunológica resultante pode aumentar a vulnerabilidade a tumores; **Objetivo:** No presente foi realizada uma revisão narrativa sobre os efeitos do estresse crônico na resposta imunológica e sua relação com a progressão do câncer. Foram analisados os mecanismos pelos quais o estresse altera a função imune, favorece mutações celulares e promove a evasão imunológica tumoral; **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa nas bases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, utilizando os descritores e operadores booleanos: ("estresse psicológico" OR "estresse crônico") AND ("resposta imunológica" OR "sistema imunológico") AND ("câncer" OR "tumor"); **Resultados:** Após avaliação de relevância, foram selecionados 8 artigos que apontaram que o estresse crônico ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumentando os níveis de cortisol e catecolaminas, o que inibe a produção de citocinas essenciais e reduz a ação das células *natural killers* (NK). Essa imunossupressão favorece a proliferação tumoral e a progressão do câncer. Além disso, a conexão entre o sistema nervoso central e a imunidade influencia o microambiente tumoral, contribuindo para a disseminação metastática. Estudos têm indicado que intervenções que reduzem o estresse, como suporte psicológico e atividade física, podem atenuar esses efeitos nocivos; **Conclusão:** Com isso, foi constatado que a relação entre estresse crônico e câncer é mediada por alterações que prejudicam o funcionamento imunológico do organismo e promovem a progressão tumoral. Estratégias terapêuticas que considerem o impacto do estresse são essenciais para o prognóstico oncológico, reforçando a importância do controle do estresse na prevenção e tratamento do câncer.

Palavras-chave: Neuroimunologia; Resposta inflamatória; Neoplasias.

1 INTRODUÇÃO

O estresse é uma reação natural do organismo diante de situações de perigo ou ameaça, representando um mecanismo biológico que coloca o corpo em estado de alerta e promove alterações físicas e emocionais essenciais para a adaptação a novas circunstâncias¹. Inicialmente, essa resposta é caracterizada pela fase de alerta – marcada por sintomas como extremidades frias, boca seca, dor estomacal e taquicardia –, seguida pela fase de resistência, na qual o organismo busca restabelecer o equilíbrio fisiológico, e, por fim, pela fase de exaustão, quando a capacidade adaptativa é comprometida, podendo levar ao surgimento de doenças físicas e emocionais¹.

Paralelamente, o sistema imunológico, composto por células, tecidos e moléculas, atua na defesa do organismo distinguindo elementos próprios de substâncias estranhas, por meio da imunidade inata e adquirida². Contudo, a exposição prolongada ao estresse pode prejudicar essa

função, alterando a eficiência da resposta imune e aumentando a vulnerabilidade a desequilíbrios e doenças. Quando se trata de câncer – um conjunto de mais de 100 enfermidades caracterizadas pelo crescimento desordenado e invasão de células malignas, cuja etiologia envolve fatores genéticos, epigenéticos e até mesmo a influência do sistema nervoso central na regulação de processos fisiológicos – essa inter-relação ganha relevância especial^{3, 4}.

O estresse crônico, em particular, desencadeia uma cascata de respostas neuro psicofisiológicas que comprometem o funcionamento imunológico, reduzindo a produção de citocinas essenciais e a atividade das células NK, o que diminui a vigilância imunológica e favorece o surgimento e a progressão de neoplasias, ao impedir a eliminação eficaz de células anômalas⁵. Nesse contexto, Preto et al. (2017) relataram que alterações fisiológicas e emocionais podem causar mutações celulares, e o estresse não tratado pode resultar em doenças físicas, ressaltando assim a influência do componente emocional na oncogênese.³ De forma complementar, Krizanova et al. (2016) afirmaram que, enquanto o estresse agudo pode ser adaptativo, o crônico é prejudicial, promovendo a desregulação dos sistemas endócrino e imunológico.⁶ Em adição, estudos em psiconeuroimunologia, como o de Zhang et al. (2020), demonstram que a ativação prolongada dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso simpático – que realiza a mediação da liberação de hormônios estressores e catecolaminas – cria um ambiente propício à transformação celular e à progressão tumoral.⁷

Dessa forma, tem sido evidenciado que o estresse crônico não apenas compromete a resposta imunológica, mas também favorece a iniciação e progressão do câncer por meio de mecanismos moleculares, celulares e neuroendócrinos inter-relacionados. Portanto, compreender esses processos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem tanto o controle tumoral quanto a mitigação dos efeitos adversos do estresse sobre a saúde.

Sendo assim, no presente estudo foi apresentada uma revisão narrativa que sintetizou os efeitos do estresse crônico na resposta imunológica e sua relação com a progressão do câncer, a partir de uma análise integrativa dos mecanismos moleculares, celulares e neuroendócrinos envolvidos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para investigar o impacto do estresse na função imunológica e na progressão do câncer, foi conduzida uma revisão narrativa da literatura utilizando as bases de dados BVS e PubMed. A estratégia de busca empregou os descritores e operadores booleanos: ("estresse psicológico" OR "estresse crônico") AND ("resposta imunológica" OR "sistema imunológico") AND ("câncer" OR "tumor"). Inicialmente, essa busca resultou em 8 artigos na BVS e 329 no PubMed. Em seguida, aplicaram-se filtros para selecionar artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis em português ou inglês, e classificados como revisões. Com esses critérios, os resultados foram reduzidos para 3 artigos na BVS e 44 no PubMed. Posteriormente, títulos e resumos foram lidos para exclusão dos artigos que não abordavam diretamente a relação entre estresse, resposta imunológica e câncer, bem como, aqueles focados em tipos específicos de câncer e os duplicados entre as bases. Após essa triagem, foram selecionados 8 artigos para compor esta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estresse surge de interações prejudiciais entre o indivíduo e o ambiente, que podem exceder sua capacidade de adaptação e recuperação, levando assim a disfunções, que, por sua vez, culminam em doenças e agravos à saúde, agudos ou crônicos. A não adaptação gera a necessidade de o indivíduo lidar com algo que está ameaçando seu equilíbrio interno e, caso os recursos momentâneos sejam insuficientes, devido à fragilidade pessoal ou medo do

enfrentamento ou, ainda, pela gravidade ou intensidade do estressor presente, o organismo e indivíduo podem ser afetados com consequências graves para a saúde física ou mental.³

Preto et al. (2017) têm apontado uma forte relação entre estresse e doenças. A cronicidade da resposta ao estresse gera deficiências nas funções afetivas, comportamentais e cognitivas, aumentando o risco para o desenvolvimento de doenças como depressão, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, infecções das vias aéreas superiores e retardo no processo de cicatrização.³

Em uma situação de estresse, a reação fisiológica está ligada a dois sistemas: o sistema nervoso autônomo e o sistema de glândulas endócrinas, onde o sistema nervoso necessita de uma estimulação rápida e o sistema de glândulas endócrinas necessita de uma ação geral e de efeito prolongado. A explicação para isto é a reação hormonal do estresse acentuada, sobretudo, no eixo hipotálamo-hipófise-córtex da suprarrenal, em que um grupo de células do hipotálamo libera um hormônio de liberação ou inibição, chamado de *fator*, e este é transportado para o lobo anterior da hipófise. O *fator* que irá estimular a adenohipófise será o hormônio de liberação da corticotropina (CRF). O CRF induzirá a adenohipófise (glândula que faz parte do hipotálamo) à liberação do hormônio adrenocorticotropina (ACTH) e este estimula a liberação de glicocorticóides pelas glândulas suprarrenais para a secreção de cortisol.⁴

Vale ressaltar que a liberação exacerbada e prolongada de cortisol é extremamente maléfica ao organismo, pois, ao se ligar a receptores presentes no interior dos leucócitos, ocasiona, na maioria das vezes, uma imunossupressão. O cortisol, como indicador de estresse, vem sendo investigado cada vez mais, entendendo a necessidade de se controlar os efeitos do estresse, visando a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos que sofrem com isso.³

Durante o estresse, ocorre uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o que aumenta de forma significativa os níveis de cortisol, glicocorticoide liberado pelo córtex adrenal. Os glicocorticóides possuem ação anti-inflamatória durante o estresse, reduzem a produção de interleucina (IL-2), citocina importante secretada pelas células T, que ativa e induz a proliferação celular; inibem a síntese e secreção de outras citocinas (incluindo IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral e interferon- γ) responsáveis pela regulação da imunidade celular. Dessa forma, indivíduos sob estresse crônico podem apresentar debilidades do sistema imunológico.

A migração, distribuição e localização de leucócitos pelo organismo são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas imunológicas. Portanto, a comunicação entre as emoções e as funções imunes pode aumentar a vulnerabilidade a doenças infecciosas ou tumores malignos. Ao receber o estímulo do estressor, o organismo reage, acionando reações no sistema nervoso, endócrino e imunológico, por meio de estimulação do hipotálamo e do sistema límbico, estruturas que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC). Uma das funções básicas do SNC é a regulação, que mantém a estabilidade do organismo por meio de diversas funções, sendo uma delas as funções vegetativas, que asseguram sua organização e funcionamento.⁵

É importante a observação de que problemas fisiológicos e emocionais podem influenciar em alterações químicas que levarão as células a sofrerem mutações. Se o estresse não for tratado, ele pode se transformar em uma doença física. O profissional de saúde deve estar preparado para compreender este tipo de situação e pode direcionar o paciente para o tratamento adequado. É necessário melhorar hábitos por meio de exercícios físicos, acompanhamento psicológico e lazer, para que o equilíbrio seja retomado. Acredita-se que sejam necessários mais estudos para compreender a relação e as alterações que o estresse crônico possa causar nas mutações celulares e sistema imunológico para maior compreensão entre a temática do estresse e o surgimento de células cancerígenas.³

Estressores psicológicos têm sido associados ao desenvolvimento do câncer, com o sistema imunológico desempenhando um papel crítico na inibição da progressão do câncer.

Pesquisas recentes avançaram a compreensão atual do papel do estresse na indução do câncer, crescimento e desenvolvimento de metástase, com o SNS e o eixo HPA desempenhando papéis cruciais. Estudos em animais revelaram uma ligação mais clara do que estudos clínicos em humanos, sugerindo que o estresse pode exacerbar as características do câncer e promover crescimento e metástase, afetando diretamente o tecido neoplásico, seu microambiente, atividade imunológica antitumoral e outros modificadores indiretos da progressão do câncer. Hormônios relacionados ao estresse podem influenciar o desenvolvimento do tumor, migração, invasão e proliferação de células cancerígenas.⁷

4 CONCLUSÃO

Desta forma, o presente estudo, por meio de uma revisão narrativa da literatura, destacou a relação existente entre estresse crônico, função imunológica e progressão do câncer, uma vez que o estresse prolongado compromete a resposta imunológica, levando à supressão das células NK e à redução de citocinas essenciais para o funcionamento do sistema imunológico, favorecendo a produção neoplásica. Assim, pode ser observada a necessidade de estratégias terapêuticas que levem em consideração o estresse crônico como um fator de risco relevante para o prognóstico de pacientes oncológicos. Além disso, a manutenção de hábitos que diminuam o estresse diário é uma forma importante para manter o bom funcionamento da função imunológica.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, B.; O., O.-M. Estresse. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/estresse/>. Acesso em: 28 mar. 2025.
2. DELVES, P. J. Considerações gerais sobre o sistema imunológico. MSD Manuals. Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/biologia-do-sistema-imunol%C3%B3gico/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-o-sistema-imunol%C3%B3gico#Plano-de-a%C3%A7%C3%A3o_v778586_pt. Acesso em: 28 mar. 2025.
3. PRETO, Vivian Aline; CAPRISTE, Maria Lucia Parizatti; MORAES, Nathalia Duarte; SAILER, Giselle Clemente; CARDOSO, Lucilene. Reflexões sobre a influência do estresse crônico na transformação de células saudáveis em células cancerígenas. Revista de Enfermagem UFPE on line, Recife, v. 11, n. 6, p. 2473–2479, 2017. DOI: 10.5205/1981-8963-v11i6a23412p2473-2479-2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/index.php/revistaenfermagem/article/view/23412>. Acesso em: 28 mar. 2025.
4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). O que é câncer? Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 28 mar. 2025.
5. BRAGION, A. 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. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1082896>. Acesso em: 28 mar. 2025.
6. KRIZANOVA, O.; BABULA, P.; PACAK, K. Stress, catecholaminergic system and cancer. Stress, v. 19, n. 4, p. 419-428, jul. 2016. DOI: 10.1080/10253890.2016.1203415.

Epub 2016 Jul 11. PMID: 27398826.

7. ZHANG, L.; PAN, J.; CHEN, W.; JIANG, J.; HUANG, J. Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *American Journal of Cancer Research*, v. 10, n. 5, p. 1294-1307, 1 maio 2020. PMID: 32509380; PMCID: PMC7269780.