

O impacto do estresse crônico e a inflamação associada no desenvolvimento e progressão do câncer: uma revisão integrativa

Emyly Victória Viana Nascimento; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
evictoria.nascimento@gmail.com;

Ádria Costa Mota; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);

Diego Henrique de Oliveira Lima Bernardo; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);

Jacqueline da Silva Crispim; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);

Jenniffer Beatriz Costa de Souza; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);

Sétimo Autor; Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

1. Introdução

A literatura científica tem demonstrado uma ligação significativa entre fatores psicossociais, como o estresse crônico, e a progressão de diversas neoplasias.^{1,4,8,10} O estresse crônico ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS), resultando na liberação de hormônios como epinefrina, norepinefrina e glicocorticoides.^{2,3,4,6} Essa ativação neuroendócrina pode criar um ambiente pró-tumorigênico ao modular o microambiente tumoral (TME), induzir inflamação crônica e comprometer a função imunológica.^{1,4,6} A exposição duradoura ao estresse crônico é considerada um fator importante no prognóstico desfavorável de pacientes com câncer.⁶

O cérebro é o órgão central do estresse, pois ele percebe e determina o que é ameaçador, orquestrando as respostas fisiológicas e comportamentais em reação ao estressor². O estresse crônico, ao contrário do agudo, é considerado um fator de risco significativo e independente para a progressão do câncer.^{3,1} Ele pode levar a uma condição de "sobrecarga alostática", na qual o uso excessivo e desregulado dos mediadores do estresse contribui para a fisiopatologia.² Além disso, sintomas psicossomáticos como ansiedade, fadiga e depressão são comuns em pacientes oncológicos e podem, por si só, atuar como estressores, exacerbando a progressão do tumor.^{1,3,8}

A influência do estresse crônico na progressão tumoral ocorre por meio de mecanismos complexos que remodelam o TME.^{4,6} Os hormônios do estresse, ao se ligarem aos receptores adrenérgicos (ARs), afetam a diferenciação, migração e secreção de citocinas pelas células imunes.⁶ Essa sinalização pode suprimir a resposta imune antitumoral, inibir a apoptose e promover a invasão e metástase do tumor.^{4,6} Conforme evidenciado em estudos com câncer gástrico, a ativação da sinalização do receptor ADRB2 pela norepinefrina e epinefrina acelera a proliferação, invasão e viabilidade das células tumorais, além de aumentar a expressão de fatores pró-angiogênicos e metastáticos como VEGF e MMPs.⁵

2. Material e Métodos

Este trabalho constitui uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de analisar e sintetizar o conhecimento científico atual sobre a intersecção entre o estresse crônico e a oncologia. Foram realizadas buscas nas bases de dados científicas PubMed e SciELO, a metodologia se baseou na análise de artigos de revisão e estudos originais. A seleção dos trabalhos focou em artigos publicados no período de 2014 a 2024, que abordassem os mecanismos moleculares e celulares subjacentes a essa relação e o potencial terapêutico de intervenções farmacológicas e comportamentais para o gerenciamento do estresse em pacientes oncológicos.

A pesquisa se concentrou em como o estresse crônico promove a progressão tumoral por meio da ativação da sinalização adrenérgica, da reprogramação metabólica e da modulação de células imunes, como linfócitos T, macrófagos e células NK. Foram avaliadas evidências que investigaram a influência do estresse em diversos tipos de câncer, como os de mama, gástrico, colorretal, renal e cervical. As informações foram extraídas e sintetizadas de modo a abordar tanto os efeitos diretos do estresse no comportamento das células tumorais quanto seus efeitos indiretos por meio do sistema imunológico e do microambiente tumoral. A análise crítica dos dados coletados permitiu uma visão integrada e atualizada do tema para a discussão.

3. Resultados e Discussão

O estresse crônico exerce seus efeitos pró-tumorigênicos por duas vias principais: uma direta no próprio tumor e outra indireta, modulando o sistema imunológico.^{4,6} A ativação do SNS e do eixo HPA libera hormônios que ativam receptores adrenérgicos (ARs) nas células tumorais, imunes e estromais.^{3,6,7} Em células de câncer gástrico, a ativação do receptor β_2 -adrenérgico (ADRB2) pela norepinefrina e epinefrina aumenta a proliferação, invasão e viabilidade celular.⁵ Em camundongos com câncer colorretal, o estresse crônico e a epinefrina promovem o crescimento do tumor ao ativar a via de sinalização β_2 -AR/PKA/CREB1, que por sua vez aumenta a expressão de enzimas glicolíticas (GLUT1, HK2 e PFKP), reprogramando o metabolismo celular.⁸

O estresse oxidativo, um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e as defesas antioxidantes, é um componente da inflamação que contribui para a carcinogênese.⁹ Em pacientes com câncer, os níveis de malondialdeído (MDA), um produto da peroxidação lipídica, tendem a ser mais altos do que em indivíduos saudáveis.^{9,11} Essa peroxidação lipídica pode ser exacerbada por um perfil lipídico desfavorável, como níveis baixos de HDL-c, observado em pacientes com câncer.¹¹ No estudo de Maia et al. (2014), pacientes com câncer gastrointestinal apresentaram níveis mais altos de estresse oxidativo e níveis mais baixos de HDL-c em comparação com pacientes com outros tipos de câncer.¹¹ Esse aumento do estresse oxidativo pode causar danos ao DNA, lipídios e proteínas, o que pode levar a mutações e ao desenvolvimento de tumores.⁹

A inflamação é um elo crítico entre estresse crônico e câncer. O estresse crônico induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8 e TNF- α , e fatores como VEGF,

MMP-2 e MMP-9.^{4,6,7} Essas moléculas remodelam o microambiente tumoral para favorecer o crescimento, a angiogênese e a metástase.⁶ Além disso, o estresse crônico compromete a imunidade protetora, suprimindo a atividade de células como as Natural Killer (NK) e células T citotóxicas.² Ao mesmo tempo, ele promove a infiltração de células imunossupressoras, como as MDSCs e macrófagos associados a tumores (TAMs), que facilitam a evasão imune. No câncer de mama, o estresse psicológico crônico foi associado a um subtipo mais agressivo (HER2-positivo) e ao sobrepeso.¹⁰

Em termos de intervenção, os antagonistas de receptores adrenérgicos, como o propranolol, demonstraram potencial terapêutico.⁶ O propranolol pode inibir a proliferação de células cancerosas, reduzir a angiogênese e melhorar a resposta à quimioterapia e radioterapia.⁶ Estratégias de manejo do estresse, como terapias cognitivo-comportamentais (CBT) e exercícios físicos, também se mostraram eficazes em reduzir o estresse e melhorar a função imunológica de pacientes oncológicos.⁶

4. Conclusões

Em suma, a análise da literatura confirma que o estresse crônico é um fator de risco significativo que, por meio da ativação sustentada do eixo HPA e do SNS, promove o desenvolvimento, a progressão e a metástase do câncer.^{1,3,4,6} A sinalização adrenérgica ativada remodela o microambiente tumoral, levando a um aumento da inflamação e a um estado de imunossupressão.^{1,4,6,7} Estudos específicos em câncer gástrico e colorretal demonstram que a ativação da via de sinalização via receptor β 2-adrenérgico (ADRB2) pode acelerar a proliferação celular, a invasão e a metástase, além de induzir o metabolismo glicolítico para sustentar o crescimento tumoral.^{5,8} Além disso, a prevalência de estresse oxidativo elevado e um perfil lipídico desfavorável, particularmente com baixo HDL-c, em pacientes com câncer gastrointestinal, sugere que esses fatores sistêmicos podem criar um ambiente que contribui para a agressividade da doença.^{9,11}

Diante desses achados, o manejo do estresse emerge como uma estratégia promissora e necessária no tratamento oncológico.^{1,4,6} A modulação da sinalização adrenérgica com antagonistas de receptores, como o propranolol, mostra grande potencial terapêutico, inibindo a proliferação celular, reduzindo a angiogênese e aumentando a sensibilidade a tratamentos como quimioterapia e radioterapia.^{4,5,6} Além disso, intervenções psicossociais e comportamentais, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e exercícios físicos, provaram ser eficazes em aliviar o sofrimento psicológico e melhorar a função imunológica dos pacientes.^{4,6,10} A integração dessas abordagens complementares visa não apenas combater o tumor diretamente, mas também neutralizar os efeitos sistêmicos do estresse crônico, melhorando a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes oncológicos.^{1,4,6}

Palavras-Chave: Estresse crônico; inflamação; câncer; receptores adrenérgicos; imunossupressão.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

5. Referências

1. Liu Y, Tian S, Ning B, Huang T, Li Y, Wei Y. Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1032294.
2. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*. 2017;1:1-11.
3. Yang S, Li Y, Zhang Y, Wang Y. Impact of chronic stress on intestinal mucosal immunity in colorectal cancer progression. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2024;80:24-36.
4. Hong H, Ji M, Lai D. Chronic Stress Effects on Tumor: Pathway and Mechanism. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:738252.
5. Zhang X, Zhang Y, He Z, Yin K, Li B, Zhang L, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. *Cell Death and Disease*. 2019;10(11):788.
6. Zhang H, Yang Y, Cao Y, Guan J. Effects of chronic stress on cancer development and the therapeutic prospects of adrenergic signaling regulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;175:116609.
7. Yang R, Lin Q, Gao HB, Zhang P. Stress-related hormone norepinephrine induces interleukin-6 expression in GES-1 cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47(2):101-109.
8. Guan Y, Yao W, Yu H, Feng Y, Zhao Y, Zhan X, et al. Chronic stress promotes colorectal cancer progression by enhancing glycolysis through β 2-AR/CREB1 signal pathway. *International Journal of Biological Sciences*. 2023;19(7):2006-2019.
9. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2019;17:22-28.
10. Cormanique TF, Almeida LE, Rech CA, Rech D, Herrera AC, Panis C. Estresse psicológico crônico e seu impacto no desenvolvimento de neoplasia mamária agressiva. *Einstein*. 2015;13(3):352-356.
11. Maia FMM, Santos EB, Reis GE. Estresse oxidativo e lipoproteínas plasmáticas em pacientes com câncer. *Einstein*. 2014;12(4):480-484.