

# Como os fatores psicológicos influenciam o surgimento e progressão do câncer?

## *How do the psychologic factors have influence on the arise and cancer progression?*

Moisés Evandro Bauer\*

### Resumo

Pesquisas recentes do ramo da psiconeuroimunologia trazem um esclarecimento sobre o papel dos fatores psicológicos no surgimento e progressão do câncer. Nesta revisão, serão abordados os mecanismos pelos quais o estresse psicológico altera as respostas imunológicas. Sabemos que o estresse físico ou emocional ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que culmina na hipersecreção de cortisol pelas adrenais. Discutiremos o papel desse hormônio na regulação das respostas responsáveis pela vigilância imunológica contra a formação de células tumorais. Dentro do escopo desse artigo, serão ainda revisados estudos em humanos e modelos experimentais que analisaram o impacto do estresse sobre a resposta imune contra o câncer, enfatizando as implicações desses efeitos para a saúde. Além disso, será discutida a relação dos traços de personalidade e câncer, bem como intervenções psicológicas para prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente oncológico.

### Palavras-chave

Câncer, glicocorticóides, linfócitos, células NK, psiconeuroimunologia.

### Abstract

Recent research in the field of psychoneuroimmunology has shed some light on the role of psychological factors implicated in the onset and progression of cancer. The mechanisms whereby psychological stress alters immune responses will briefly be reviewed in this paper. It is known for a long time that physical or emotional stress activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis that culminates in hyper secreting cortisol by adrenal glands. The role of this hormone will be discussed in the perspective of regulating responses involved in the immune surveillance against cancer. Within the scope of this paper, we will review human and animal studies that have analyzed the impact of stress on immune responses against cancer and its implication for human health. Moreover, the relationships between personality traits and cancer will shortly be discussed as well as psychological interventions that may extend patient's survival time and yield a better quality of life.

### Key words

Cancer, corticosteroids, lymphocytes, NK cells, psychoneuroimmunology

---

Doutor em Neuroimunologia, University of Bristol (Inglaterra)  
Professor Adjunto de Imunologia  
Instituto de Pesquisas Biomédicas e Faculdade de Biociências, PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 - 2º Andar - Caixa Postal 1429 - Porto Alegre, RS -  
CEP 90610-000 - E-mail: mebauer@pucrs.br  
Tel.: (0xx51) 3320-3000 / R. 2725 - Fax: (0xx51) 3320-3312

### INTRODUÇÃO

Vários estudos na área de psiconeuroimunologia (PNI) têm incitado interesse entre os cientistas e clínicos sobre os efeitos do estresse sobre o sistema imune. A PNI estuda a influência do comportamento nas interações entre os sistemas nervoso

central (SNC), endócrino e imunológico, bem como o impacto sobre a saúde. Agora sabemos que o SNC pode modular o sistema imune através de uma comunicação bi-direcional entre tais sistemas, formando uma rede complexa de interações.

Etimologicamente, o estresse significa solicitação ou pressão, e indica o impulso para reagir. Entretanto, o significado real do estresse não é muito claro no uso comum, sendo um pouco ambíguo também do ponto de vista científico. O estresse pode ser definido como um quadro de distúrbios físicos e emocionais, provocado por diferentes tipos de fatores, que alteram a homeostase (equilíbrio) do organismo. O célebre endocrinologista canadense Hans Selye (1907-1982) foi o primeiro a formular o conceito de estresse. Ele observou que organismos diferentes apresentam um mesmo padrão de resposta fisiológica para uma série de experiências sensoriais ou psicológicas que têm efeitos nocivos em órgãos, tecidos ou processos metabólicos (ou são percebidas pela mente como perigosas ou nocivas). Tais experiências foram, portanto, descritas como estressoras (1). Existem basicamente dois tipos de agentes estressantes (estressores). O primeiro é o psicológico, quando o sistema nervoso central é ativado por mecanismos puramente mentais, sem qualquer contato com o organismo (e.g. brigas conjugais, mudanças de residência, falar em público, vivenciar o luto). Outro tipo é o físico, quando o organismo está diretamente envolvido (e.g. correr uma maratona). Podemos ainda definir o estresse de acordo com a sua periodicidade: estresse agudo, quando se apresenta num único momento; e estresse crônico, quando o estresse agudo é repetido ou alternado com outros estressores por um longo período de tempo. Em particular, o estresse crônico é mais importante e traz conseqüências deletérias para a saúde humana.

Vários estudos sugerem que o estresse crônico está associado com importantes alterações da resposta imune. Em particular, o estresse psicológico está associado com uma supressão generalizada da imunidade celular. Foi sugerido que as alterações imunológicas celulares induzidas pelo estresse produzem um grande impacto sobre a vigilância imunológica, tornando um indivíduo mais susceptível a patologia. De fato, inúmeros estudos experimentais têm confirmado que o estresse altera a susceptibilidade e progressão de várias doenças infecciosas, incluindo: a toxoplasmose murina (2), infecções virais como a influenza (3) e infecções bacterianas como a tuberculose (4) e salmonelose (5). O estresse psicológico agudo também foi associado com crescimento tumoral (6) ou metástase (7). Esses dados sugerem que o estresse pode alterar funções imunológicas importantes e, conseqüentemente, torna os animais mais susceptíveis a infecção e crescimento tumoral.

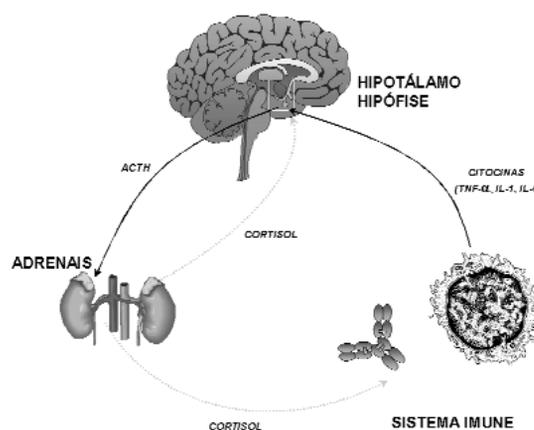
Nesta revisão, serão abordados os mecanismos pelos quais o estresse psicológico altera as respostas imunológicas. Dentro do escopo desse artigo, vamos revisar estudos em humanos e modelos experimentais que estudaram o impacto do estresse sobre a resposta imune contra o câncer, enfatizando as implicações desses efeitos para a saúde. Além disso, discutiremos a relação dos traços de personalidade e câncer, bem como intervenções psicológicas para prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida do paciente oncológico. Uma revisão mais completa sobre todos os aspectos da PNI pode ser encontrada no excelente livro "*Psychoneuroimmunology*" (8).

### COMO O ESTRESSE REGULA O SISTEMA IMUNE?

O estresse psicológico ocasiona importantes alterações neuroendócrinas que regulam o sistema imune. Na verdade, existe uma comunicação bidirecional entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico (9): neurotransmissores e hormônios modulando o sistema imune e citocinas regulando o SNC. Essa troca mútua de mediadores químicos é indispensável para

manter a homeostase do organismo, e sua alteração já foi implicada em inúmeras patologias associadas com o estresse, incluindo o câncer.

A principal via de regulação neuroimunoendócrina durante o estresse é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), aumentando drasticamente os níveis periféricos de cortisol, o principal glicocorticóide humano liberado pelo córtex adrenal (figura 1). Esse hormônio liga-se a receptores citoplasmáticos nos leucócitos ocasionando, na maioria dos casos, uma imunossupressão. O estresse crônico e a depressão ocasionam reduções importantes na proliferação de linfócitos T e atividade natural killer (NK), tornando o organismo mais susceptível às infecções e ao surgimento de câncer (discutido abaixo). Por exemplo, Bauer et al. (10) demonstraram que idosos cronicamente estressados apresentavam níveis aumentados de cortisol salivar e uma reduzida proliferação de linfócitos T comparados com idosos não estressados. Essa redução na capacidade de divisão mitótica dos linfócitos foi associada com uma redução na produção de interleucina (IL)-2, uma citocina importante secretada pelas células T, que ativa e induz proliferação celular. Esse estudo ilustra claramente a ação antiinflamatória dos glicocorticóides durante o estresse. Além de reduzir a produção de IL-2, os glicocorticóides também inibem a síntese e secreção de outras citocinas (incluindo IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral e interferon-g) responsáveis pela regulação da imunidade celular. Além disso, os glicocorticóides podem igualmente induzir a síntese de citocinas (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$  e lipocortina-1) com propriedades anti-inflamatórias (11). Outro efeito bem conhecido do cortisol durante o estresse, bem como durante o uso terapêutico dos glicocorticóides sintéticos, é a mobilização de leucócitos pelos tecidos. Após o estresse, por exemplo, existe um aumento expressivo no número de neutrófilos (neutrofilia), células NK e redução importante na contagem de linfócitos (linfopenia). É importante salientar que as mudanças no número celular periférico são devidas ao efeito do cortisol e noradrenalina em promover a migração temporária de leucócitos do sangue para os tecidos ou vice-versa. O autor deste artigo demonstrou, recentemente, que essas alterações de tráfego linfocitário são devidas a um aumento da expressão de moléculas de adesão celular, presentes na superfície dos linfócitos - tornando essas células mais aderentes ao endotélio vascular e favorecendo a diapedese (12). A migração, distribuição e localização de leucócitos pelo organismo são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas imunológicas.



**Figura 1.** O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). O estresse ativa o eixo HPA: a hipófise anterior libera o hormônio ACTH, que induz a liberação de cortisol - principal hormônio regulador do sistema imune - pelo córtex das glândulas adrenais. Da mesma forma, as citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), liberadas durante uma infecção, ativam o eixo HPA como uma via importante de controle (retro-alimentação negativa) - evitando uma hiper-ativação continuada das respostas imunes.

Uma segunda via de regulação neuroendócrina do sistema imune durante o estresse é através da liberação de catecolaminas da medula adrenal ou terminações nervosas do sistema nervoso autônomo. De fato, já foi demonstrado que os principais órgãos imunes (timo, baço e linfonodos) são abundantemente inervados por fibras nervosas autônomas e linfócitos possuem receptores  $\beta$ -adrenérgicos (13). Ativação do sistema nervoso simpático através da injeção de adrenalina causam alterações no tráfego de leucócitos, incluindo aumento expressivo no número de subtipos de linfócitos T ( $CD4^+$  e  $CD8^+$ ) e células NK (600%) (14). Essas alterações enumerativas são principalmente devidas às contrações do baço induzidas por inervações adrenérgicas. De uma forma geral, as respostas imunológicas celulares (como proliferação celular) estão temporariamente aumentadas nos tecidos linfóides após infusão com catecolaminas. Contudo, a regulação simpática não é tão importante durante o estresse crônico, quando somente os níveis de glicocorticóides se mantêm continuamente elevados.

Além disso, existem evidências de que o nervo vago pode regular o sistema imune. Antonica et al. (15) observaram que a vagotomia monolateral aumenta o número de linfócitos imaturos ( $CD4^+CD8^-$  ou  $CD4^+CD8^+$ ) no baço e linfonodos comparado com os controles (*sham-operated*). Além disso, foi recentemente demonstrado que a vagotomia atenua o aumento dos níveis de glicocorticóides induzido pela administração de fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ . Esses dados sugerem o nervo vago é uma importante via de condução da informação inflamatória para o SNC, capaz de ativar o eixo HPA.

### ATIVIDADE NATURAL KILLER (NK) E CÂNCER

As células NK representam uma pequena população (5-15%) de linfócitos grandes de citoplasma granular, entretanto, distintas dos linfócitos T e B. As células NK são particularmente importantes no câncer, e a sua enumeração e avaliação da atividade NK são facilmente investigados no sangue periférico. A atividade NK representa a primeira linha de defesa contra a disseminação metastática das células tumorais presentes no sangue, constituindo-se em importante aspecto da vigilância imune contra tumores. As células NK são conhecidas por destruir vários tipos de células tumorais *in vitro* e em modelos experimentais com animais (16). Está bem estabelecido que a destruição seletiva da população de células NK determina um considerável aumento na sobrevivência de células tumorais injetadas intravenosamente em animais. A reconstituição da atividade NK restaura a resistência a tais metástases (17-19). Muitos estudos em pacientes oncológicos têm documentado uma relação inversa entre atividade NK e doença metastática, com trabalhos descrevendo uma correlação inversa entre imunidade natural e estágios progressivos de câncer (20-24). Investigadores têm demonstrado que pacientes com carcinomas avançados, incluindo carcinoma de mama e melanomas, possuem função NK menor do que pacientes cuja doença permanece confinada ao local de origem (22).

Um questionamento que surge com frequência é se um decréscimo da atividade imune resulta num risco maior para o desenvolvimento de neoplasias no homem. Ainda que a atividade NK esteja reduzida numa ampla variedade de neoplasias, não está claro se isto é apenas resultado da doença e se realmente ela está relacionada com o seu desenvolvimento. Existem algumas evidências neste sentido. Pacientes com síndrome de Chediak-Higashi, que apresentam um déficit seletivo e pronunciado da atividade NK, apresentam uma alta incidência de doenças linfoproliferativas (25). Os pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida, cuja atividade NK se encontra deprimida ou ausente, também apresentam uma alta incidência de doenças neoplásicas (26; 27). Tais

evidências corroboram a possibilidade de que uma deficiência na atividade NK contribui para o desenvolvimento de neoplasias e sugerem um papel importante destas células na vigilância imunológica contra células neoplásicas.

Várias evidências sugerem que as NK são claramente reativas ao estresse. Por exemplo, um aumento dos números das células NK ou da atividade NK vem sendo observada imediatamente após o estresse psicológico agudo (e.g. tarefas de conflito cognitivo, aritmética mental e salto de pára-quedas) (28; 29). Embora o estresse agudo aumente os números e função das células NK, esses parâmetros se encontram diminuídos logo após a finalização do estresse (30). Além disso, a atividade NK encontra-se diminuída após estresse crônico ou dificuldades inter-pessoais (e.g. exames de provas, cuidar do esposo cronicamente doente, divórcio ou separação e luto) (31-34). Outros pesquisadores têm relacionado o estresse com uma pior resposta imune em pacientes oncológicos cujos sistemas imunológicos estão sendo afetados pela doença. Entre 116 mulheres recentemente tratadas cirurgicamente para câncer de mama invasivo, o estresse (avaliado a partir de escalas de auto-avaliação de pensamentos intrusivos e de fuga e comportamentos relacionados ao câncer) foi associado com uma diminuída resposta linfoproliferativa a mitógenos (35). O estresse também foi relacionado a uma reduzida atividade NK bem como diminuída sensibilidade das células NK ao interferon- $\gamma$ .

Além disso, a depressão clínica também reduz a atividade das células NK. Pesquisas desenvolvidas pelo autor em colaboração com o psiquiatra gaúcho Dr. Gabriel Gauer da PUCRS demonstraram que pacientes com depressão maior possuem um déficit da atividade NK (36). A redução da resposta celular de pacientes pode ser a explicação para a maior incidência de câncer. Por exemplo, foi recentemente demonstrado que a depressão maior recorrente estava associada com uma elevada incidência de câncer de mama em idosos (37). Essa importante ligação pode ser atribuída às mudanças imunológicas associadas ao envelhecimento - imunossenescência. Uma revisão atual sobre esse assunto pode ser encontrada em Malarguarnera et al. (38). De um modo geral, as evidências sugerem que uma deficiência na atividade NK contribui para o desenvolvimento de neoplasias e apontam um papel importante desta atividade na vigilância imunológica contra neoplasias.

### ESTRESSE E CARCINOGÊNESE

Embora as alterações imunológicas causadas pelo estresse sejam um bom modelo para explicar a carcinogênese, existem outras evidências que podem explicar os processos relacionados ao câncer. A maioria dos carcinógenos parecem promover o câncer através de danos no DNA, desta forma produzindo células mutantes (39). Contudo, as células possuem um sistema de defesa que inclui enzimas que destroem carcinógenos químicos, processos de identificação e reparo de danos no DNA e destruição de DNA não-reparado pelo sistema imune. Esses processos de reparo ou destruição de danos de DNA são críticos, já que falhas no processo de reparo do DNA foram associadas com aumento na incidência de câncer (39).

Alguns estudos investigaram a possibilidade de ligar o estresse emocional às falhas de reparo do DNA. Kiecolt-Glaser e col. (40) estudaram esse processo em amostras de sangue de 28 pacientes psiquiátricos livres de medicação e 28 controles pareados por sexo e idade. Após exposição à radiação X, os linfócitos dos pacientes psiquiátricos mostraram uma capacidade reduzida de reparar danos de DNA do que os controles. Além disso, entre o grupo de pacientes hospitalizados, aqueles que eram mais deprimidos apresentaram uma capacidade de reparo de DNA mais reduzida do que os menos deprimidos.

Num outro estudo avaliando a possibilidade de que o estresse pode alterar um componente de reparo de DNA, 45 ratos ingeriram um carcinógeno, chamado dimetil-nitrosamina, e metade do grupo sofreu exposição ao estresse de rotação (41). Foi verificado que os níveis de metil-transferase, uma importante enzima de reparo de DNA, induzidos em resposta ao dano do carcinógeno, foram significativamente menores nos linfócitos dos animais estressados do que nos ratos controles. Desta forma, esses resultados são consistentes com aqueles encontrados nos pacientes psiquiátricos, e sugerem que o estresse pode alterar o sistema de reparo do DNA.

Um estudo subsequente demonstrou que o estresse psicológico associado aos exames escolares alterava um outro processo relativo a carcinogênese. Nesse modelo de estresse, Tomei e col. (1988) mostraram que ésteres de forbol indutores de tumor eram capazes de bloquear apoptose induzida por radiação ionizante *in vitro* (42). Num estudo longitudinal, foi demonstrado que baixas concentração de um éster de forbol, 12-O-tetradecanoil-forbol-13-acetato (TPA), bloqueava especificamente apoptose induzida por radiação ionizante nos linfócitos do sangue periférico, e que o estresse acadêmico aumentava esse efeito (43). Os linfócitos obtidos de estudantes de medicina durante os exames (comparado com os linfócitos obtidos em períodos antes e após os exames) sobreviveram ao tratamento com TPA e radiação. A apoptose foi bloqueada, a fragmentação do DNA foi inibida e os linfócitos sobreviveram com aumento significativo do DNA total celular. Se o estresse pode induzir mudanças na regulação da apoptose no organismo, a sobrevivência das células com níveis anormais de DNA poderia aumentar o risco do desenvolvimento de células tumorais.

### LIGAÇÃO DO ESTRESSE COM CÂNCER EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Existem várias evidências associando o estresse psicológico (ou mesmo físico) com surgimento ou progressão do câncer em animais. Por exemplo, uma forma de estresse naturalístico em roedores é a quebra de hierarquia social através da remoção periódica de recém-nascidos da colônia. Essa forma de estresse foi associada com uma incidência aumentada na formação de tumor mamário em camundongos da linhagem CBA/USC (44). Dessa forma, o estresse aumenta a formação de tumores espontâneos.

O estresse parece também acelerar o crescimento tumoral em ratos. Num estudo pioneiro, Sklar e Anysman (45) resolveram estudar se o estresse de isolamento comprometia a capacidade de rejeitar um tumor. Os dois pesquisadores separaram dois grupos de ratos: um deles era mantido em isolamento (um animal por gaiola) e outro, em gaiolas com cinco animais. Em cada animal, injetavam-se, sob a pele, células de um tumor maligno, o mastocitoma p815. Como esperado, observou-se que o crescimento do tumor foi significativamente superior no grupo de animais isolados. Um estudo recente replicou esses achados demonstrando que o estresse de isolamento social aumentava a metástase no fígado (46). Os autores injetaram células tumorais do carcinoma de cólon 26-L5 em camundongos socialmente isolados e observaram a formação de metástase espontânea no fígado. Foi verificado um aumento no número de colônias tumorais nos animais socialmente isolados antes e/ou depois da injeção das células tumorais. Os autores também descobriram mudanças imunológicas importantes que podem explicar o aumento dos tumores. Os animais isolados apresentavam uma redução da proliferação de esplenócitos contra vários estímulos *in vitro*, uma supressão da atividade NK bem como uma redução da citotoxicidade de macrófagos. Esses achados sugerem que o estresse de isolamento social aumenta a metástase tumoral, em parte, via seu efeito imunossupressor no hospedeiro. Os mecanismos hormonais, no entanto, não foram investigados nesse estudo.

Na mesma época, Visintainer e col. (47) haviam decidido avaliar a importância que o controle sobre o estímulo estressante tinha sobre o crescimento tumoral. Para isso, submeteram dois grupos de ratos à estimulação elétrica de baixa intensidade (0,7 mA), enviada a intervalos variáveis. Os ratos do primeiro grupo podiam interromper o choque elétrico apertando um pedal colocado na gaiola (*escapable shock*). Os do segundo grupo não podiam, de maneira alguma, exercer controle sobre o estímulo elétrico (*inescapable shock*). Um terceiro grupo de animais, usado como controle, era mantido em condições de absoluta tranquilidade. Aos três grupos, células do carcinoma Walker 256 foram transplantadas 24 horas antes de ser aplicado o estímulo elétrico. Durante o mês seguinte, cerca de 54% dos ratos do grupo controle havia conseguido rejeitar e destruir o tumor transplantado. No grupo submetido a choques não controláveis, somente 27% havia conseguido rejeitar o tumor transplantado. De modo inesperado, no grupo de roedores exposto a estresse controlável houvera uma alta proporção de rejeição (cerca de 63%), superior aquela observada nos animais que não receberam choques. Esses resultados indicaram que o estresse não controlável reduz a capacidade de rejeição ao câncer. Essa incapacidade de rejeição não era em função do que em si mesmo, mas sim de falta de controle do animal sobre o estresse. Por outro lado, a possibilidade de opor-se ativamente ao estímulo estressante, desenvolvendo-se e mantendo uma atitude "combativa", atenua ou até mesmo anula as consequências. A incapacidade de controlar o agente estressor está claramente presente durante o estresse crônico em humanos e pode contribuir para a etiologia da depressão maior.

O crescimento tumoral em ratos pode ser também acelerado pelo acomodação em condições estressantes (e.g. ruídos, mudanças de lugar, limpeza das gaiolas, densidade habitacional, etc.), estresse de rotação (como um toca-discos) e pelo tratamento com glicocorticóides (48). O estresse "rotatório", por exemplo, teve efeitos devastadores sobre o crescimento tumoral: quanto mais elevado era o número de giros por minuto, mais acelerado era o crescimento. Embora esse tipo de estresse possua pouca relevância para o homem, o experimento de Riley demonstrava, sem nenhuma dúvida, que uma simples estimulação estressante de natureza física (movimento rotatório) era, por si só, suficiente para determinar um aumento explosivo da doença.

A imunossupressão associada com o estresse é a principal via para explicar os efeitos sobre o crescimento tumoral - por exemplo, redução da atividade NK (discutido anteriormente). Contudo, foi demonstrado que uma alteração metabólica induzida pelo estresse pode ser importante para acelerar o crescimento tumoral. Quando um tumor começa a crescer, ele induz a formação de novos vasos (angiogênese) para suprir com sangue e nutrientes essenciais para seu crescimento. Foi demonstrado, que glicocorticóides produzidos durante o estresse favorecem a angiogênese (49). Uma etapa final envolve o suprimento de glicose e tumores são especializados na absorção de glicose da circulação. Sabemos que os glicocorticóides inibem o transporte de glicose para vários tecidos - explicando o aumento dos níveis de glicose na circulação durante o estresse. Foi demonstrado que um tipo de sarcoma induzido por vírus torna-se mais resistente aos níveis aumentados de glicocorticóides durante o estresse e, desta maneira, as células tumorais ganham acesso preferencialmente aos níveis elevados de glicose (50). Contudo, esse mecanismo metabólico ainda não foi demonstrado para os tumores que não são induzidos por vírus.

Torna-se importante ressaltar, contudo, as limitações dos estudos com animais de laboratório. Primeiro, a maioria das pesquisas envolveu tumores induzidos e, desta forma, as informações que podemos extrapolar para o surgimento de tumores espontâneos em humanos são limitadas. Além disso, a grande maioria dos experimentos utilizou tumores

induzidos por vírus. Nós sabemos atualmente que a maioria dos cânceres em humanos é causada por fatores genéticos e ambientais (como os carcinógenos) e não por vírus. Desta maneira, o estresse acelera o crescimento de vários tumores em animais, mas de um tipo limitado nas populações humanas.

## TRAÇOS DE PERSONALIDADE E CÂNCER

Vários estudos demonstraram que pacientes que respondem ao seu câncer com uma atitude positiva, ou "*fighting spirit*", possuem uma sobrevida maior do aqueles que colapsam em depressão (51). Outros trabalhos observaram que pacientes com uma personalidade depressiva desenvolvem uma rápida evolução clínica do câncer (52). Esses indivíduos foram identificados como detentores de uma personalidade "tipo C" - pessoas que parecem inclinadas a desenvolver o câncer antecipadamente. Apenas para adicionar elementos mais complexos ao tema, além do "*fighting spirit*", o sentimento de negação a doença tem sido positivamente relacionado em alguns estudos também (53).

Num estudo longitudinal, Greer e col. (1979) do King's College (Londres) estudaram como a atitude em relação a doença poderia modificar a evolução clínica de grupos de mulheres submetidas a mastectomia, devido a uma neoplasia de pequenas dimensões no seio (54). Os exames médicos e as avaliações psicométricas foram realizados regularmente antes, depois da cirurgia, após três meses e a cada doze meses, por quinze anos. Em relação aos resultados, a amostra examinada foi subdividida em quatro grupos, cada um representando uma modalidade específica de reação psicológica a doença: rejeição, aceitação estóica, desespero-desânimo e espírito combativo. Quinze anos mais tarde, a sobrevivência resultou significativamente diferente nos quatro grupos. As pacientes com aceitação estóica ou atitude desesperadora apresentavam o índice mais baixo de sobrevivência - de 42, apenas sete, 17%, ainda estavam vivas e sem metástase. Nos grupos em que a reação fora inspirada pelo espírito combativo ou pela negação total, a sobrevivência era de 45% (de vinte pacientes, nove estavam vivas). Esse trabalho confirma que a atitude mental pode influir sensivelmente na evolução de uma doença tumoral. No entanto, ainda não entendemos os mecanismos fisiológicos que regulam esse processo. Mais pesquisas são necessárias para identificar, por exemplo, se os pacientes com espírito combativo apresentam níveis inferiores de cortisol.

## INTERVENÇÕES PSICOLÓGICAS E TEMPO DE SOBREVIDA

Uma grande área de interesse é a possibilidade de influenciar a evolução clínica do câncer através de intervenções psicológicas. Existem evidências na literatura que o apoio psicológico está associado com maior sobrevida para pacientes com câncer de mama, melanoma maligno e linfoma. Por exemplo, David Spiegel e colaboradores da Stanford Medical School (EUA) demonstraram que sessões semanais de auto-hipnose para dor foram associadas com aumento de sobrevida para mulheres com câncer de mama metastático (55). As pacientes submetidas a tratamento psicológico tinham uma sobrevida, em média, duas vezes mais longa do que a registrada no grupo controle. Contudo, não sabemos se esses dados refletem alterações imunológicas que influenciaram a evolução do câncer. Existem inúmeras outras possibilidades que podem explicar esse efeito. Por exemplo, os pacientes que sofreram a intervenção psicológica poderiam ser mais complacentes com o tratamento médico e/ou poderiam praticar mais comportamentos saudáveis como exercício e dieta. Essas diferenças de comportamentos

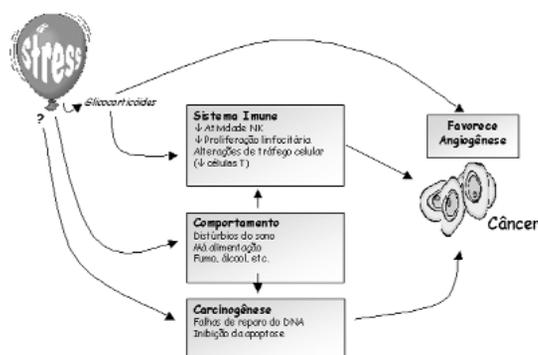
poderiam igualmente contribuir para o aumento de sobrevida. Entretanto, dois estudos recentes do mesmo grupo demonstraram uma ligação clinicamente importante entre a função endócrina e câncer. Foi observado uma associação entre perda da variação diurna do cortisol e diminuição da sobrevida de pacientes com câncer de mama (56). Além disso, foi demonstrado que a terapia de apoio social para pacientes com câncer de mama estava associada com diminuição dos níveis de cortisol pela manhã (57).

Num outro estudo muito bem controlado, 66 pacientes com melanoma maligno foram divididos em dois grupos, com ou sem intervenção psicológica (58). A intervenção consistia de seis sessões de 90 minutos, aonde os pacientes eram instruídos para "construir imagens pessoais" por meio das quais se propunham a reforçar as defesas contra o câncer. Seis meses após o fim do tratamento, os pacientes do grupo do grupo da intervenção mostravam uma redução do distresse psicológico, aumento da atividade NK e alterações imunológicas enumerativas (aumento da contagem dos linfócitos com redução das células T), quando comparados com pacientes do grupo controle. Seis anos mais tarde, a intervenção também diminuía recorrências e aumentava a sobrevida - 92% no grupo que sofreu intervenção e 70% no grupo controle. As alterações imunológicas não explicavam, no entanto, o efeito da intervenção sobre a mortalidade. Esses achados corroboram os resultados pioneiros de Kiecolt-Glaser e col. (1985) sugerindo que intervenções para reduzir o estresse podem melhorar a função imunológica (59).

Outros estudos confirmam que os tratamentos psicológicos, em pacientes com neoplasias, demonstram-se surpreendentemente úteis para melhorar o tom do humor, reduzir a ansiedade, depressão e distresse, diminuir drasticamente os períodos de hospitalização e de repouso em casa e atenuar de forma sensível complicações ligadas à quimioterapia como náusea e vômito. Dessa forma, além de aumentar substancialmente o tempo de sobrevida, as terapias psicológicas melhoram a qualidade de vida do paciente oncológico.

## CONCLUSÕES

Os dados apresentados nesse artigo mostram que os fatores psicológicos, como o estresse crônico e depressão, estão fortemente implicados no surgimento e progressão do câncer. A figura 2 apresenta um resumo dos mecanismos relacionados ao estresse que podem contribuir ao surgimento e progressão do câncer. Embora não conheçamos todos os mecanismos responsáveis por essa íntima relação, várias pesquisas sugerem um papel imunomodulatório importante para o cortisol. Foi demonstrado que o estresse aumenta os níveis periféricos desse importante glicocorticóide que, por sua vez, compromete a vigilância imunológica do hospedeiro. Em particular, encontramos a atividade NK, proliferação de linfócitos e secreção de IL-2 diminuídos durante o estresse crônico. Além de alterar o sistema imune, o estresse também é capaz de promover o surgimento do câncer através do bloqueio temporário da apoptose e inibição atividade de enzimas que reparam falhas do DNA (carcinogênese). Existem evidências que os glicocorticóides podem promover diretamente o desenvolvimento de tumores através da sustentação da angiogênese. Por último, podemos supor que o estresse pode igualmente promover o câncer através de alterações comportamentais (e.g. sono, aumento do uso de bebidas alcoólicas e fumo, alimentação pobre, etc.) que inibem diretamente ou indiretamente (cortisol) o sistema imune e promovem a carcinogênese. Contudo, mais pesquisas nessa área são necessárias para expandir esses conhecimentos.



**Figura 2.** Resumo dos principais mecanismos relacionados ao estresse que podem contribuir ao surgimento e progressão do câncer. Primeiro, os glicocorticóides (cortisol no homem) liberados durante o estresse podem promover indiretamente o surgimento e progressão do câncer, através do comprometimento do sistema imune, ou diretamente, através da sustentação da angiogênese. Segundo, O estresse promove a carcinogênese via inibição de enzimas necessárias para reparar falhas no DNA ou inibição da apoptose. Terceiro, alterações comportamentais podem comprometer o sistema imune ou favorecer a carcinogênese.

Atualmente, o nosso grupo de pesquisas na PUCRS vem desenvolvendo um projeto sobre PNI do câncer. Particularmente, estamos investigando marcadores psiconeuroimunológicos para o prognóstico da neoplasia mamária. Estamos estudando como o estresse psicológico, ansiedade e depressão contribuem para elevação dos níveis salivares de cortisol e evolução do tumor. Além disso, estamos avaliando o impacto dos fatores psiconeuroendócrinos sobre a resposta imune inespecífica do paciente, como a proliferação linfocitária induzida por mitógenos e atividade NK. A seguir, analisaremos a expressão de um potente ativador da resposta imune contra tumores, a proteína de choque térmico (HSP70), e verificaremos se sua expressão no tumor e/ou no tecido saudável correlaciona com o estado de competência imunológica do indivíduo e com a agressividade do tumor. Tumores que diminuem a expressão de HSP70 devem ser mais agressivos.

De um modo geral, o estresse crônico psicológico é um fator de risco importante no desenvolvimento de inúmeras doenças, incluindo o câncer. Porque alguns indivíduos convivem melhor com o estresse do que outros, ainda é um mistério a ser explicado. Talvez isso esteja relacionado com fatores genéticos ou sociais. Mas de qualquer forma, eles são um bom exemplo para aprendermos a conviver melhor com o estresse e a sofrer menos de suas conseqüências.

## Bibliografia

- Selye H: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138:32-
- Chao C, Peterson P, Filice G, et al.: Effects of immobilization stress on the pathogenesis of acute murine toxoplasmosis. *Brain Behav Immun* 1990;4:162-169.
- Dobbs C, Vasquez M, Glaser R, et al.: Mechanisms of stress-induced modulation of viral pathogenesis and immunity. *J Neuroimmunol* 1993;48:151-160.
- Brown D, Sheridan J, Pearl D, et al.: Regulation of mycobacterial growth by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: differential responses of *Mycobacterium bovis* BCG-

resistant and -susceptible mice. *Infect Immun* 1993;61:4793-4800.

- Edwards C, Yungler L, Lorence R, et al.: The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;88:2274-2277.
- Lewis J, Shavit Y, Terman G, et al.: Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides* 1983;4:635-638.
- Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind J, et al.: Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun* 1991;5:193-205.
- Ader R, Felten D, Cohen N.(eds): "Psychoneuroimmunology." San Diego: Academic Press, 2001.
- Blalock J: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine system. *Physiol Rev* 1989;69:1-32.
- Bauer M, Vedhara K, Perks P, et al.: Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000;103:84-92.
- Ramirez F, Fowell D, Puklavec M, et al.: Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. *J Immunol* 1996;156:2406-2412.
- Bauer M, Perks P, Lightman S, et al.: Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution? *Life Sci* 2001;69:1167-1179.
- Felten D: Direct innervation of lymphoid organs: substrate for neurotransmitter signaling of cells of the immune system. *Neuropsychobiology* 1993;28:326-334.
- Schedlowski M, Hosch W, Oberbeck R, et al.: Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen-independent beta2-adrenergic mechanisms. *J Immunol* 1996;156:93-99.
- Antonica A, Ayroldi E, Magni F, et al.: Lymphocyte traffic changes induced by monolateral vagal denervation in mouse thymus and peripheral lymphoid organs. *J Neuroimmunol* 1996;64:115-122.
- Whiteside T, Herberman R: The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer. *Curr Opin Immunol* 1995;7:704-710.
- Pollack S, Hollenbeck L: In vivo reduction of NK activity with anti-NK1 serum: Direct evaluation of NK cells in tumor clearance. *Int J Cancer* 1982;29:203-207.
- Hanna N: Role of natural Killer cell in control of cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1982;1:45-
- Barlozzari T, Reynolds C, Herberman R: In vivo role of natural killer cells: Involvement of large granular lymphocytes in the clearance of tumor cells in anti-asialo GM1-treated rats. *J Immunol* 1983;131:1024-
- Introna M, Montavani A: Natural killer cells in human solid tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1983;2:237-
- Pross H, Baines M: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumor target cells. *Int J Cancer* 1976;18:593-604.

22. Steinhauer E, Doyle A, Reed J: Effective natural cytotoxicity in patients with cancer: Normal number of effector cells but decreased recycling capacity in patients with advanced disease. *J Immunol* 1982;129:2255-2259.
23. Takasugi M, Ramsey A, Takasugi J: Decline of natural nonselective cell-mediated cytotoxicity in patients with tumor progression. *Cancer Res* 1977;37:413-418.
24. Trinchieri G, Perussia B: Human natural killer cells: Biologic and pathologic aspects. *Lab Invest* 1984; 50:489-513.
25. Roder J, Haliotis T, Klein A: A new immunodeficiency disorders in humans involving NK cells. *Nature* 1980;284:553-555.
26. Ritz J: The role of natural killer cells in immune surveillance. *N Engl J Med* 1989;320:1789-1793.
27. Stiehm E: New and old immunodeficiencies. *Pediatr Res* 1993;33:S2-S6.
28. Nalibof B, Benton D, Solomon G, et al.: Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosom Med* 1991;53:121-132.
29. Schedloski M, Jacobs R, Stratman G, et al.: Changes in natural killer cells during acute psychological stress. *J Clin Immunol* 1993;13:119-126.
30. Schedloski M, Falk A, Rohme A, et al.: Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells. *J Clin Immunol* 1993;13:344-351.
31. Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher CE, et al.: Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med* 1984;46:7-14.
32. Esterling B, Kiecolt-Glaser JK, Bodnar J, et al.: Chronic stress, social support, and persistent alterations in the natural killer cell response to cytokines in older adults. *Health Psychol* 1994;13:291-298.
33. Kiecolt-Glaser JK, Fisher L, Ogrocki P, et al.: Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosom Med* 1987;49:13-34.
34. Irwin M, Daniels M, Smith T, et al.: Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain Behav Immun* 1987;1:98-104.
35. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, et al.: Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 7-1-1998;90:30-36.
36. Bauer M, Gauer G, Luz C, et al.: Evaluation of immune parameters in depressed patients. *Life Sci* 1995;57:665-674.
37. Penninx B, Guralnik J, Pahor M, et al.: Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1888-1893.
38. Malarguarnera L, Ferlito L, Di Mauro S, et al.: Immunosenescence and cancer: a review. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32:77-93.
39. Setlow R: Repair deficient human disorders and human cancer. *Nature* 1978;271:713-717.
40. Kiecolt-Glaser JK, Stephens RE, Lipetz PD, et al.: Distress and DNA repair in human lymphocytes. *J Behav Med* 1985;8:311-320.
41. Glaser R, Thorn B, Tarr K, et al.: Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychol* 1985;4:403-412.
42. Tomei L, Kanter P, Wenner C: Inhibition of radiation-induced apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:324-331.
43. Tomei L, Kiecolt-Glaser JK, Kennedy S, et al.: Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human PBLs. *Psychiat Res* 1990;33:59-71.
44. Henry JP, Stephens PM, Watson FM: Force breeding, social disorder and mammary tumor formation in CBA/USC mouse colonies: a pilot study. *Psychosom Med* 1975;37:277-283.
45. Sklar LS, Anisman H: Stress and coping factors influence tumor growth. *Science* 3-8-1979;205:513-515.
46. Wu W, Yamaura T, Murakami K, et al.: Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sci* 31-3-2000;66:1827-1838.
47. Visintainer MA, Volpicelli JR, Seligman ME: Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science* 23-4-1982;216:437-439.
48. Riley V: Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science* 5-6-1981;212:1100-1109.
49. Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al.: Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone. *Science* 1983;221:719-725.
50. Romero LM, Raley-Susman KM, Redish DM, et al.: Possible mechanism by which stress accelerates growth of virally derived tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 15-11-1992;89:11084-11087.
51. Spiegel D, Kato PM: Psychosocial influences on cancer incidence and progression. *Harv Rev Psychiatry* 1996;4:10-26.
52. Temoshok L, Heller BW, Sagebiel RW, et al.: The relationship of psychosocial factors to prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *J Psychosom Res* 1985;29:139-153.
53. Bauer SM: Psychoneuroimmunology and cancer: an integrated review. *J Adv Nurs* 1994;19:1114-1120.
54. Greer S, Morris T, Pettingale K: Psychological response to breast cancer: effect on outcome. *Lancet* 1979;2:785-787.
55. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, et al.: Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 14-10-1989;2:888-891.
56. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, et al.: Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 21-6-2000;92:994-1000.
57. Turner-Cobb JM, Sephton SE, Koopman C, et al.: Social support and salivary cortisol in women with metastatic breast cancer. *Psychosom Med* 2000;62:337-345.
58. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, et al.: Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric

intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. Arch Gen Psychiatry 1993;50:681-689.

59. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Williger D: Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. Health Psychol 1985;4:25-41.