



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS E EDUCAÇÃO DA SAÚDE – FACES

GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Isabela Rodrigues Ramos

ABORDAGEM PSICONEUROIMUNOLÓGICA SOBRE O
CÂNCER: RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE E O
DESENVOLVIMENTO TUMORAL

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo científico
ao UniCEUB como requisito para
conclusão do Curso de Bacharelado em
Biomedicina sob orientação da Profa. Dra.
Kelly Simi.

BRASÍLIA

2017

Abordagem psiconeuroimunológica sobre o câncer: relação entre o estresse e o desenvolvimento tumoral

Isabela Rodrigues Ramos¹

Kelly Cristina Rodrigues Simi²

RESUMO

A psiconeuroimunologia defende diversas vertentes importantes quanto ao funcionamento do organismo e a resposta do mesmo ao estresse e distúrbios psicológicos. O sistema nervoso e o sistema imunológico caminham juntos e influenciam um ao outro. Dentro de todo o organismo, ainda há a participação de hormônios, neurotransmissores e citocinas que na presença de um estressor, são estimulados a serem produzidos e liberados. Contudo, a ação dos sistemas contra um estresse duradouro, pode ser ineficaz e incompleta. É quando observa-se a susceptibilidade ao desenvolvimento tumoral e a falha do sistema imunológico contra o mesmo. O objetivo do trabalho foi correlacionar como o meio pode influenciar na resposta contra o câncer e no seu prognóstico, destacando a atuação do sistema imunológico, sistema endócrino e sistema nervoso. Trata-se de uma revisão narrativa ou tradicional com a temática relacionada ao câncer e psiconeuroimunologia. As bases de dados utilizadas foram: SciELO (Scientific Electronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information), BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde), EBSCOhost, assim como artigos importantes selecionados entre as referências nos artigos encontrados. Foram selecionados artigos dos últimos dezesseis anos nos idiomas inglês, português e espanhol. O estresse agudo e/ou crônico desregula o organismo deixando-o susceptível a diversas alterações e doenças. A principal e com maior importância no mundo é o câncer. A psiconeuroimunologia defende uma importante teoria: o corpo necessita de um equilíbrio e ao desequilibra-lo, seja psicologicamente ou internamente, são abertas brechas para o desenvolvimento tumoral. O apoio social e suporte familiar auxiliam na estabilização do paciente e melhoram seu quadro clínico e prognóstico.

Palavras-chave: psiconeuroimunologia, psiconeuroendocrinologia, estresse, cortisol, serotonina, câncer e sistema imunológico.

¹Graduanda do curso de Biomedicina, no Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). Email: belinharodrigues18@gmail.com.

²Bióloga. Doutora em Biologia Molecular e Mestre em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília (2009, 2014). Email: kcrsimi@gmail.com

Psychoneuroimmunological approach to cancer: relationship between stress and tumor development

ABSTRACT

Psychoneuroimmunology defends several important aspects regarding the functioning of the organism and its response to stress and psychological disorders. The nervous system and the immune system go together and influence each other. Within the whole organism, there is still the participation of hormones, neurotransmitters and cytokines that in the presence of a stressor, are stimulated to be produced and released. However, the action of systems against a lasting stress can be ineffective and incomplete. It is when the susceptibility to tumor development and the immune system's failure against it is observed. The objective of the present study was to correlate how the medium can influence the response against cancer and its prognosis, highlighting the performance of the immune system, endocrine system and nervous system. It's a narrative or traditional review with the theme related to cancer and psychoneuroimmunology. The databases used were: SciELO (Scientific Electronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information), BVS Brazil (Virtual Health Library), EBSCOhost, as well as important articles selected from references in the articles found. Articles from the last sixteen years were selected in English, Portuguese and Spanish. Acute and / or chronic stress deregulates the body leaving it susceptible to various changes and diseases. The main and most important in the world is cancer. Psychoneuroimmunology defends an important theory: the body needs a balance and by unbalancing it, either psychologically or internally, gaps are opened for tumor development. Social support and family support help stabilize the patient and improve their clinical status and prognosis.

Keywords: psychoneuroimmunology, psychoneuroendocrinology, stress, cortisol, serotonina, cancer and immune system.

1. INTRODUÇÃO

A psiconeuroimunologia (PNI) inter-relaciona o cérebro ao sistema imunológico, com influência das manifestações psicológicas individuais e/ou sociais e sua principal teoria fala sobre o estresse físico, psicológico e psicossocial alterando a forma como a imunidade funciona e responde aos agentes externos. Ou seja, o ser humano deve ser interpretado em sua totalidade, assim como o que o cerca e compreender que as emoções, ocasionadas pelo meio social ou pela psique (fator real ou fictício, simbólico), geram alterações bioquímicas (KEMENY; GRUENEWALD, 1999).

O pensamento sobre a relação entre emoções e a saúde é atribuído, inicialmente, a Hipócrates (460 a.C.–370 a.C.) que via o homem como uma unidade equilibrada e harmônica, e a enfermidade como o desequilíbrio do todo. Anterior ao surgimento do termo, o estudo sobre o comportamento, a imunologia e o sistema nervoso ganhou força com Franz Alexander (1891-1964), médico e psicanalista, fundador da medicina psicossomática (CASTRO; ANDRADE; MULLER, 2006). O termo psicossomático expressa as relações entre o corpo e a mente, enfatizando fatores psicológicos e doenças somáticas, ou seja, doenças físicas ou mentais originadas pela psique (CERCHIARI, 2000; CAPITÃO; CARVALHO, 2006). O termo “psiconeuroimunologia” foi citado, portanto, em 1981 devido a uma publicação de Ader, hoje considerado o fundador da multidisciplinaridade observada nesse campo de estudo (CASTRO; ANDRADE; MULLER, 2006; URMIC, 2011).

O primeiro estudo sobre o assunto data a década de 70, quando Robert Ader e Nicholas Cohen condicionaram ratos a ingerirem sacarina associada a injeções de ciclofosfamida (também chamado de citoxan), um quimioterápico. O interessante é que o imunossupressor escolhido induzia a perturbação gastrointestinal, levando os ratos após um tempo a rejeitarem a solução de sacarina. Os pesquisadores observaram que os ratos que eram expostos a sacarina sem o fármaco, em uma segunda fase dos estudos, adoeceram ou morreram e ainda apresentavam uma titulação de anticorpos diminuída ao decorrer do estudo, sugerindo que a aversão digestiva e não somente paladar influenciava na atuação do sistema imunológico (ADER; COHEN, 1975).

Estudos sugerem que o sistema nervoso e o sistema imunológico se comunicam de forma bidirecional. Ou seja, o sistema nervoso inerva órgãos linfoides, libera neurotransmissores e neuropeptídios que irão controlar a proliferação celular, a quimiotaxia e respostas específicas, uma vez que as células do sistema imune possuem receptores para esses sinalizadores. Por fim, o sistema nervoso será sinalizado por polipeptídios liberados pelo sistema imunitário. Para a PNI, todos esses fatores dependem ainda de estímulos captados pelo meio (frio ou calor, por exemplo) ou estímulos produzidos pelo psicológico (como a tristeza ou alegria) (BALLIEUX, 1992; SEGURA et al., 2007; LEONARD, 2008).

Segundo Bottura (2007), um estímulo que é captado pelo organismo, logo é encaminhado ao cérebro e uma vez a informação conduzida o cérebro funcionará como um processador e transmissor de dados, estimulando a liberação de substâncias e gerando uma resposta neuroimunológica. Um estímulo depende da intensidade, duração e frequência, podendo desencadear alterações energéticas, funcionais e estruturais, portanto, qualquer

desequilíbrio psicológico ou físico pode ocasionar alterações. Também chamado de estresse, o desequilíbrio é reconhecido em duas diferentes periodicidades. A primeira é a aguda e não duradoura e a segunda é a crônica, persistente, duradoura e responsável por consequências na saúde e no declínio da resposta imunológica. Recentemente, estudos demonstram que essas consequências podem ocasionar um processo de crescimento e desenvolvimento tumoral (MCDONALD; O'CONNELL; LUTGENDORF, 2013; BAUER, 2004). Podendo, ainda, outros fatores influenciarem no crescimento tumoral como a privação de sono, a depressão, inflamações e doenças crônicas (CROYLE, 1998; ARMAIZ-PENA et al., 2009; IRWIN, 2015; SMITH, 2015).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi relacionar como o meio pode influenciar na resposta imunológica do organismo, destacando alguns fatores que influenciam no crescimento do câncer.

2. METODOLOGIA

O trabalho foi realizado em forma de revisão narrativa ou tradicional com a temática relacionada ao câncer e psiconeuroimunologia. Uma revisão tem como objetivo fundamentar um tema teoricamente pela obtenção de informações publicadas por outros autores na mesma temática. A revisão narrativa tem um importante papel na educação, permitindo que o leitor adquira e atualize conhecimentos. Seu formato é amplo e completo e utiliza critérios de acordo com a crítica pessoal do autor (ROTHER, 2007).

Os documentos de pesquisas foram buscados nas seguintes bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information), BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde), EBSCOhost, assim como artigos importantes selecionados entre as referências nos artigos encontrados.

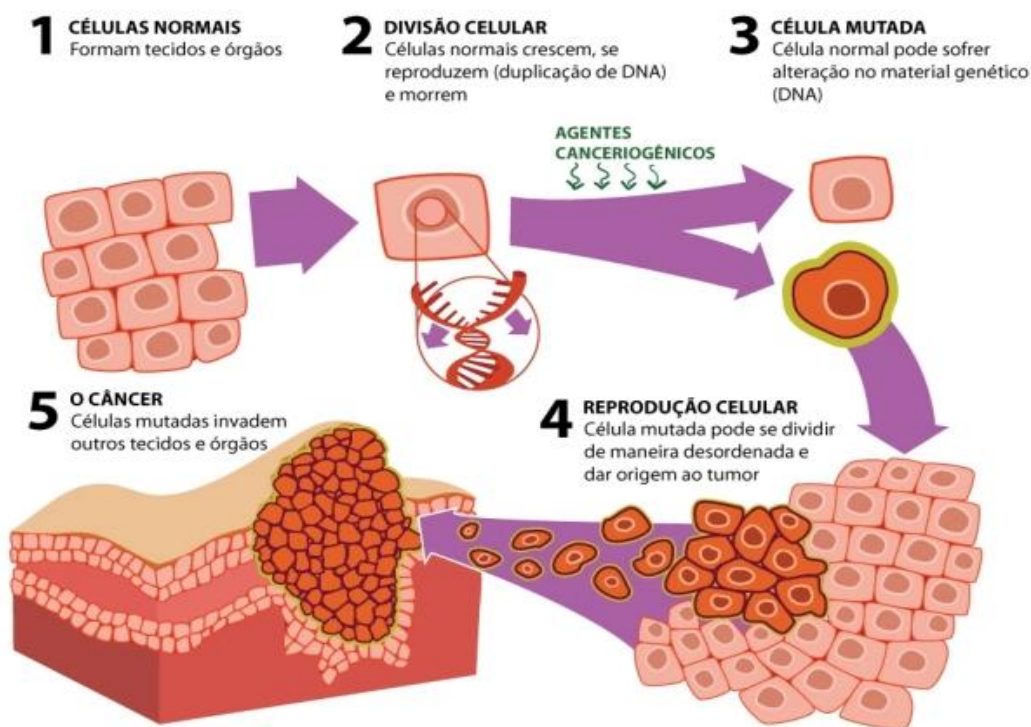
As palavras-chave utilizadas na busca foram: psiconeuroimunologia (psychoneuroimmunology), psiconeuroendocrinologia (psychoneuroendocrinology), câncer (cancer), estresse (stress), sistema imunológico (immune system) e foram selecionados artigos dos últimos dezesseis anos, ou seja, entre os anos de 2000 e 2016, nos idiomas inglês, português e espanhol. Além do período definido para as publicações, também foram citados artigos considerados importantes para complementar a literatura e por contribuírem para a história de alguns dos tópicos. Foram descartados artigos cuja temática citava alguma doença física ou câncer em específico.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. O papel do sistema imunológico no câncer

O crescimento celular depende de diversos fatores como estímulo hormonal e imunológico, mas a anormalidade no crescimento celular depende de algum desequilíbrio ou estresse no organismo onde as células normais deixam de desempenhar suas principais funções e se dividem repetidamente e invasivamente, tornando-se insensíveis aos estímulos e gerando células anômalas e defeituosas que podem invadir tecidos e causar metástase (Figura 1). O desequilíbrio pode ser causado por fontes físicas como radiações (ultravioleta ou ionizantes), por agentes químicos (como metais pesados), por fatores biológicos (vírus) ou causas genéticas (como a existência previa de oncogenes, mutações que geram oncogenes ou que alteram genes que suprimem tumores). Porém, o câncer é considerado uma doença multicausal, não bastando somente a presença de fatores externos para o desenvolvimento ou formação do câncer, além de não ser apenas uma mutação que causa a malignidade, mas diversas e numerosas mutações. E ainda existem diversos fatores que influenciam na evolução do câncer como o órgão em que o mesmo está localizado, fatores externos, psicológicos e, mais importante, o comportamento biológico individual de cada neoplasia e do próprio organismo do indivíduo. O comportamento individual destaca-se pelo fato de que dois indivíduos podem apresentar uma mesma doença neoplásica em um mesmo órgão ou mesmo tecido e serem submetidos aos mesmos tratamentos, mas evoluírem de formas distintas (BRASIL, 2011; BRASIL 2008).

Figura 1. Formação das células tumorais. As células normais dependem de um ambiente favorável para o seu crescimento controlado e ordenado. Uma vez que expostas a fatores cancerígenos e estressantes, o material genético é modificado. Com a modificação do ambiente e mutações contínuas, há o crescimento anormal de células mutadas que podem invadir outros tecidos e órgãos.



Fonte: Santos (2013).

Evidências concretas começaram a ser apresentadas por pesquisadores devido a evolução dos métodos de análises, demonstrando, por exemplo, que o sistema imunológico é estimulado também pela presença de tumores em estudos histopatológicos. Ou seja, o sistema imunológico também é importante no reconhecimento de mudanças na normalidade de células e tecidos próprios e nativos (JESUS, 2002).

As células alteradas podem tanto apresentar alterações em seus antígenos normais, quanto apresentar uma expressão de antígenos específicos expressados da mutação causada ao material genético. Os antígenos (peptídeos de membrana plasmática) normais alterados ativam os linfócitos T CD8+ (principal linha de defesa contra células transformadas) por meio das moléculas de MHC (*Major Histocompatibility Complex* ou complexo principal de histocompatibilidade) de classe I para uma resposta citotóxica em conjunto com as células NK ou células *natural killer*. A citotoxicidade é mediada por perforinas e granzimas que induzem a formação de poros na membrana das células tumorais e a apoptose por meio de caspases, respectivamente. E ainda pode ser citada a participação de citocinas como da IL-2 (interleucina

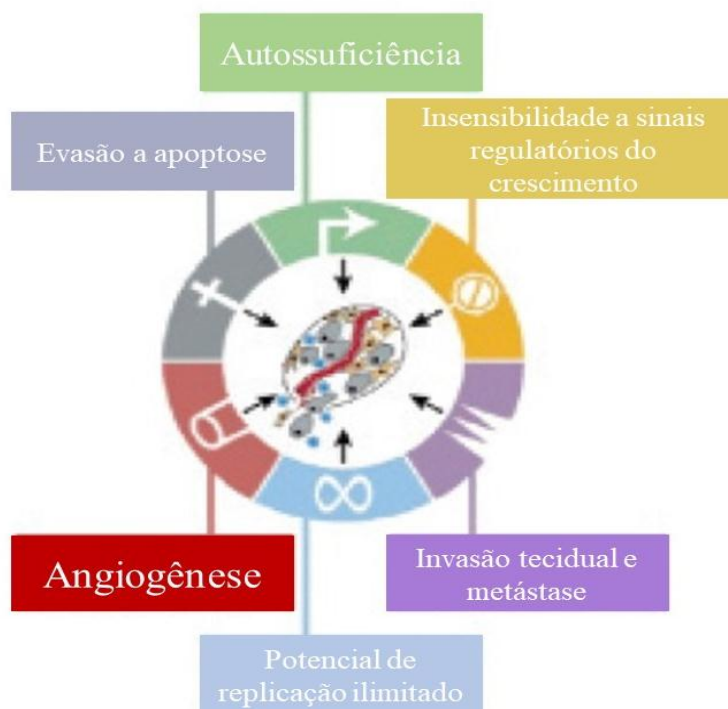
2), $INF\gamma$ (interferon gama) e TNF (fator de necrose tumoral). Os macrófagos também apresentam grande importância devido a sua capacidade de fagocitose tumoral e na apresentação de peptídeos apresentados por moléculas de MHC classe II que podem ativar, por fim, linfócitos T CD4+ (células que auxiliam no aumento da fagocitose por meio da liberação de citocinas, incentivam a expansão clonal de linfócitos B e T CD8+ e ativam a formação de uma resposta inflamatória). Os anticorpos também podem agir ativando os macrófagos e células NK pelo reconhecimento de antígenos tumorais, mas os antígenos podem ser moldados para a sobrevivência celular e o organismo apresenta, conseqüentemente, maior tolerância a célula alterada. Por tanto, os anticorpos apresentam maior importância no tratamento e diagnóstico dos tumores (RODRIGUES, 2016; JESUS, 2002).

Existem diversos meios do sistema imunológico combater o câncer, mas o tumor pode possuir capacidade de evasão da resposta imune e mecanismos de escape, tornando a resposta antitumoral ineficaz. Outros mecanismos incluem alteração, diminuição ou inexistência de moléculas de MHC classe I e II, importantes na apresentação de antígenos para células efetoras da ação imune e morte celular; produção de antígenos que são liberados na circulação, distanciando a atenção da resposta imune para o local onde está o tumor; dentre outros mecanismos (CALICH; VAZ, 1988; JANEWAY et al., 2000; GOLDSBY; KINDT; OSBORNE, 2002).

Outros papéis do sistema imunológico é a proteção, eliminação e memorização de possíveis ameaças externas e internas, mas o câncer se torna de grande importância, periculosidade e com potencial de malignidade quando apresenta características como: a autossuficiência; insensibilidade a estímulos para crescimento e proliferação celular; evasão da apoptose com potencial proliferativo ilimitado, capacidade de invasão tecidual e possível metástase, e a angiogênese (Figura 2). Todas essas características estão presentes nas células tumorais devido a sua evasão da vigilância imunológica (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

A Teoria da Vigilância Imunológica foi descrita por Fudemberg e seus colaboradores, em 1980, que propuseram que o reconhecimento da malignidade da célula é feito pelo sistema imunológico pela expressão de um antígeno aberrante na superfície da célula alterada. Assim como apontavam sobre o surgimento do câncer e susceptibilidade a infecções virais que predispõe ao câncer em imunodeficientes, idosos e recém-nascidos. A importância da teoria é observada por propor que a imunogenicidade dos tumores está relacionada a expressão desses antígenos defeituosos (FUNDEMBERG et al., 1980; ROITT; DELVES, 2004).

Figura 2. Principais características das células cancerosas. Uma célula cancerosa é classificada e considerada de grande importância quanto à atenção clínica quando a mesma apresenta seis características principais: a evasão a apoptose; autossuficiência; insensibilidade a sinais que regulam seu crescimento normal; capacidade de invasão de outros tecidos e órgãos, e metástase; potencial de replicação ilimitado; e suporte sanguíneo e formação de novos vasos sanguíneos, também chamada de angiogênese.



Fonte: Onuchic, Chammas (2010).

As células responsáveis pela vigilância imunológica (linfócitos T CD4+ e CD8+, macrófagos e células NK), ao tentarem combater as células alteradas, formam um aglomerado de células geneticamente modificadas com potencial para malignidade, células normais (que são induzidas a modificações para adaptação do novo ambiente), células imunes, dependendo da localização, também há a participação de fibroblastos e células endoteliais, e por fim, vasos sanguíneos e substâncias produzidas no local da “lesão” como citocinas. Ou seja, há a formação de um tecido complexo com homeostasia alterada. A presença de muitos desses componentes apresenta grande importância na evolução tumoral, mas destaca-se para esse trabalho a presença do infiltrado de células imunológicas. Ao citar um infiltrado inflamatório, logo é associado os benefícios que o processo apresentaria contra os tumores, contudo, estudos recentes sugerem que o infiltrado pode suprimir a resposta antitumoral, agir a favor do ambiente modificado e determinar o prognóstico. Todo esse processo ocorre pela capacidade das células tumorais: de recrutar células imunes pela produção e liberação de citocinas (por exemplo, pela IL-8); de

regular a diferenciação das células imunes para promover o crescimento tumoral (como a liberação de IL-6 e TNF α); de modificar as células imunitárias para que produzam citocinas e liberem hormônios e fatores de crescimento que auxiliem no crescimento acelerado dos tumores e na maior tolerância do organismo as células alteradas (SILVEIRA, 2009; ONUCHIC; CHAMMAS, 2010). Por tanto, em um organismo tão complexo como o corpo humano que sofre influências internas e externas, o que delimita a diferença de atuação das células imunológicas a resposta contra o tumor?

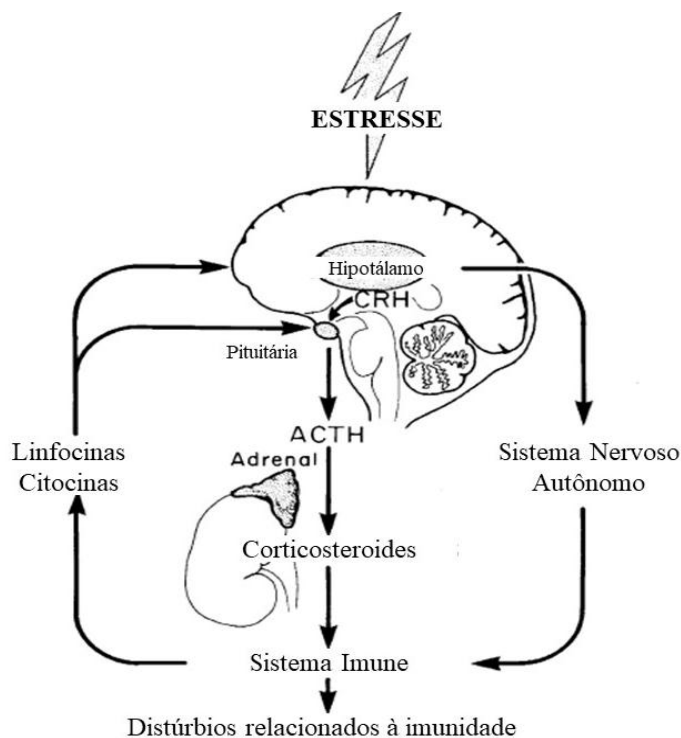
3.2. Regulação neuroendócrino do sistema imunológico

A relação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central é bidirecional, segundo sugerem recentes estudos, com participação de diversas citocinas, vias neuronais e neuropeptídeos. Todo estímulo recebido pelo corpo é interpretado gerando uma resposta neural com importante regulação, também, do sistema endócrino. Ambos trabalham em conjunto e uma prova simples é o controle e regulação do organismo pela ação do hipotálamo e hipófise. Um estresse interno ou externo gera uma resposta do sistema nervoso autônomo simpático que sinaliza para o corpo se preparar para uma fuga ou para uma luta, como mecanismo de sobrevivência. Contudo, um estresse crônico (constante e duradouro) afeta órgãos e sistemas de forma negativa, predispondo o organismo a infecções e resposta imunológica lenta e/ou ineficaz. Também existe feedback cognitivo e emocional que influenciam na atividade hipotalâmica e do tronco cerebral (ANTONI et al., 2006; COSTA; COSTA, 2011).

O sistema nervoso central (SNC) regula o sistema imunológico pela inervação presente em órgãos imunes, como timo, baço e linfonodos. Em um ambiente estressante, o eixo hipotálamo-pituitária (hipófise)-adrenal (eixo HPA) produz o hormônio liberador de corticotrofina (HLC, em português e CRH, do inglês, corticotropin-releasing hormone) e arginina vasopressina, que ativam a secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e estimulam, por fim, a liberação de glicocorticoides pelo córtex da glândula adrenal (Figura 3). Os glicocorticoides apresentam ações por todo o organismo, mas suas principais são: sua ação farmacológica como imunossupressores e anti-inflamatórios; e sua função fisiológica, como na regulação do sistema imunológico. Os glicocorticoides também possuem importância na regulação basal e reatividade do estresse no organismo como um todo e em órgãos específicos (NEMEROFF, 1996; PARIANTE; MILLER, 2001). Os glicocorticoides modulam, ainda, a expressão de citocinas, moléculas de adesão, mediadores e moléculas inflamatórias, assim

como, a maturação de células imunitárias. O principal glicocorticoide a ser citado posteriormente é o cortisol com importância na depressão e na imunossupressão (BARNES, 1998, ADCOCK; ITO, 2000; CHAMANDARI; TSIGOS; CHROUSOS, 2005).

Figura 3. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e o sistema imunológico. O estresse crônico ou agudo, pode vir de diversas fontes como a psique ou o cotidiano e rotina de trabalho. Quando o cérebro capta o estresse, o principal eixo a respondê-lo é o eixo HPA, com a participação de neuropeptídeos e hormônios como HLC ou CRH (hormônio liberador de corticotrofina), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e os glicocorticoides ou corticosteroides. Os últimos influenciam o sistema imune, causando distúrbios na sua forma de atuação e na resposta encaminhada ao sistema nervoso. A participação do sistema nervoso autônomo é importante pelo sistema ser responsável por captar mudanças no meio externo ao corpo e permitir sua adaptação para a sobrevivência e para conservação da homeostasia.



Fonte: McEwen, et al (1997).

O sistema imunológico sinaliza, por meio de citocinas (atravessando a barreira hematoencefálica, por estímulo do nervo vago ou por segundos mensageiros), para a regulação do sistema nervoso central e essa interação tem importante papel em doenças autoimunes, neurológicas, transtornos psiquiátricos e outras (ESKANDARI; WEBSTER; STERNBERG, 2003; CARNEY; FREEDLAND, 2003). A concentração de citocinas circulantes na corrente sanguínea são nulas ou muito baixas e são produzidas por diversas células: do sistema imunológico como células NK, macrófagos, células B e T; do sistema nervoso central como

células da micróglia, astrócitos, células endoteliais vasculares e fibroblastos; e outras, como células musculares lisas (ELENKOV; CHROUSOS, 2002; VILCEK, 2003; ABBAS; POBER, 2015).

As citocinas, por possuírem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e de serem liberadas por células do sistema nervoso, também participam da ativação do eixo HPA, principalmente, as citocinas pró-inflamatórias. No sistema nervoso periférico, as citocinas medeiam componentes do sistema imunológico como: na resposta inata, pela produção de citocinas por células NK e macrófagos, como TNF e IL-1 que auxiliam na ativação de outros macrófagos, células NK e neutrófilos; e na resposta adaptativa, pela produção e liberação de citocinas IL-1, IL-2 e IL-6 que são produzidas por linfócitos T e auxiliam na ativação de outros linfócitos T, células B, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Todas são citocinas pró-inflamatórias que elevadas promovem um microambiente inflamatório e, a nível sistemático, gera febre, sonolência e diversas outras alterações, chamadas de “comportamento doentio”. Contudo, existem duas observações pertinentes: 1) as citocinas periféricas são responsáveis por uma resposta inflamatória, mas no cérebro podem estar ativas mesmo na ausência inflamação local; 2) citocinas pró-inflamatórias são observadas com frequência em pacientes com síndromes depressivas (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007).

São diversas as evidências de que a regulação do sistema imunológico por hormônios é uma “via de mão dupla”. A regulação ocorre não somente hormônio-hormônio, como também hormônio-sistema imune, comprovando que qualquer desequilíbrio altera não somente uma via, mas todo o sistema (KELLEY; WEIGENT; KOOIJMAN, 2007). Pode ser concluído, portanto, que o sistema imune, assim como observado em um estudo primoroso, funciona como um órgão sensorial difuso e dinâmico que capacita o SNC a receber e processar estímulos, assim como permite que o SNC tenha reações adaptativas de acordo com o estímulo recebido, variando desde estresse ocasionados pela rotina de vida, doenças psicológicas, até processos infecciosos e inflamatórios, percebidos por vias sensoriais não clássicas (BLALOCK, 1984; ALVES; PALERMO-NETO, 2010).

3.3. A relação entre a serotonina, cortisol e o sistema imunológico

São numerosos os estudos relacionando a PNI ao cortisol, sugerindo uma relação com diminuição e liberação ou produção excessiva do cortisol ao estresse, provocando uma mudança no equilíbrio, tornando o organismo susceptível a patologias (PAGLIARONE; SFORCIN,

2009). Por exemplo, indivíduos que apresentam uma resposta exacerbada do cortisol estão mais susceptíveis a infecções pelo desequilíbrio da regulação linfocítica Th1 e Th2: diminuído a resposta dos linfócitos Th1, necessária ao combate imediato a infecções pela presença de células fagocitárias; e aumentando a resposta Th2 correspondente a resposta humoral, associada ao maior risco de asma e alergias. O cortisol aumentado também está associado a atrofia do tecido linfóide do timo, baço e nódulos da linfa, assim como no aumento da apoptose de linfócitos. Suas outras funções incluem a diminuição da síntese proteica com consequente diminuição da produção de imunoglobulinas (MALARKEY et al., 2002; SOARES; ALVES, 2006). O excesso de cortisol também está associado a deficiências de memória e dificuldade de cicatrização, em indivíduos sem relação com a síndrome de Cushing (MALARKEY; MILLS, 2007). E, a diminuição do cortisol circulante está relacionado a proteção do organismo e a efeitos benéficos a saúde, potencializando a migração das células imunológicas para locais de lesões e inflamações (SOARES; ALVES, 2006). A maioria dos estudos apresenta, portanto, a ação imunossupressora do cortisol, contudo, existem outras funções importantes a serem citadas como: a capacidade do cortisol de inibir a IL-2 (interleucina responsável pela maturação de linfócitos T e B) e diminuir a circulação e liberação serotonina. Uma outra informação interessante é sobre a atuação do cortisol no aumento de neutrófilos e células NK, sendo essas últimas responsáveis pelo combate ao surgimento de tumores e a infecções virais, podendo participar, posteriormente, do microambiente tumoral (SOUSA; GONÇALVES, 2014; SILVA; GONZÁLEZ, 2005).

A serotonina, neurotransmissor amplamente difundido, atua nos sistemas cardiovascular e nervoso central controlando, por exemplo, o sono, a depressão, a ansiedade e outros. Esse neurotransmissor é responsável, no sistema imunológico, pela maturação e liberação de plaquetas, macrófagos, monócitos e linfócitos, sendo que, esse neurotransmissor também pode ser armazenado dentro dessas células imunológicas, para posterior ação autócrina ou parácrina. A serotonina é estimulada a ser liberada fora do SNC de acordo com a ativação de nervos do sistema nervoso periférico autônomo, principalmente o sistema simpático. Além de estimular o sistema imunológico, o contrário ocorre também quando o sistema imunológico influencia a liberação de serotonina no SNC, de acordo com a resposta imunológica. Um exemplo quanto a ação do sistema imunológico sobre o SNC, é a ação da IL-1 e TNF- α que aumentam a liberação e captação da serotonina (QIU; PENG; WANG, 1996; MOSSNER; LESCH, 1998). De acordo com Mössner e Lesch (1998), existem conclusões importantes relacionadas ao sistema imunológico e a ação da serotonina: 1) a importância desse neurotransmissor na ação e função

de macrófagos, células NK e linfócito T; 2) a serotonina é necessária na ação do sistema contra tumores e na autoimunidade por ter um importante papel na ativação da hipersensibilidade tardia; 3) estimulação e produção de fatores quimiotáticos, de acordo com sua ação em células de defesa para formação de um infiltrado inflamatório.

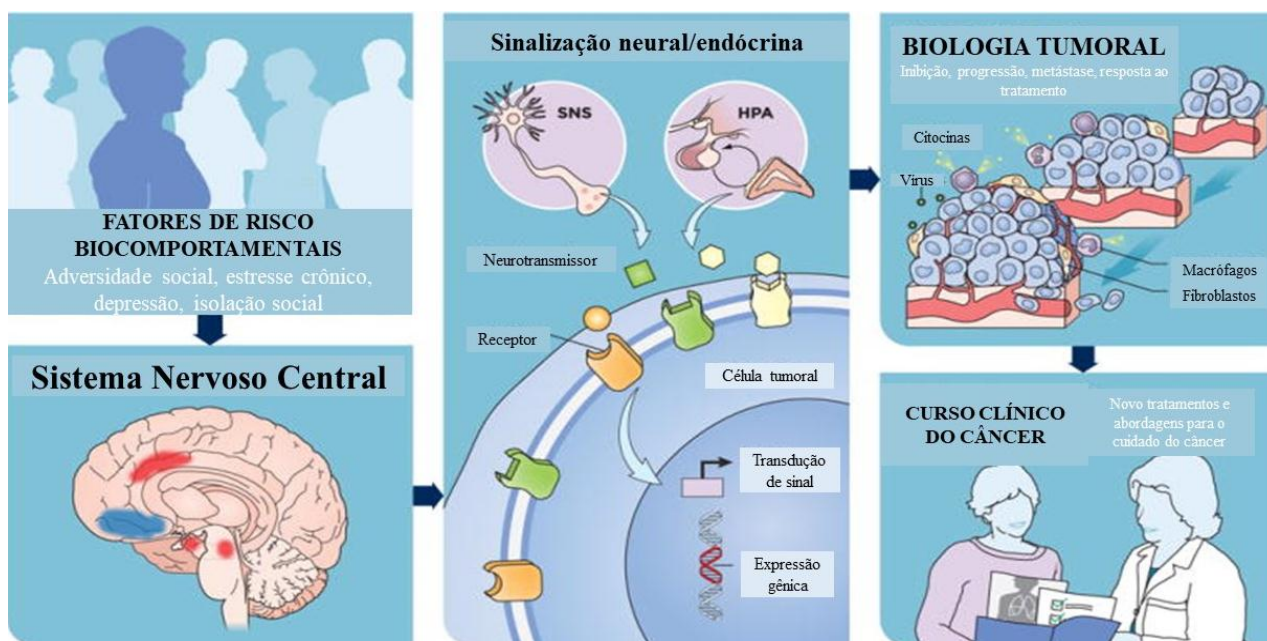
3.4. Relação do estado psicológico na progressão do câncer

Estados emocionais como o estresse crônico ou agudo geram mudanças na forma como o sistema imunológico pode agir. Vários estudos sugerem que o estresse crônico, considerado como a forma de estresse que mais traz consequências ao corpo, está relacionada a diminuição da vigilância imunológica devido à exaustão gerada pelo combate ao objeto ou motivo estressante. Outros estudos também comprovam que não somente a diminuição da resposta imunológica está presente em pacientes com depressão, mas também a falha ou diminuição na resposta do corpo a reparação do DNA. Quanto ao crescimento tumoral, há uma forte associação com as alterações metabólicas geradas pelos hormônios e citocinas, sendo importante salientar que os glicocorticoides foram observados como importantes, também, na angiogênese tumoral (KIECOLT-GLASER et al., 2002; BAUER, 2004).

Em alguns trabalhos, foram observados que indivíduos com uma personalidade depressiva, evoluíram de forma rápida em seu estado clínico, enquanto em outros, indivíduos que apresentaram uma atitude positiva, apresentavam uma sobrevida maior. Ou seja, emoções e forma de pensar positivas podem induzir uma proteção quanto a sobrevivência das células fora de seu período normal, diminuindo o risco do desenvolvimento de tumores (ROMERO et al., 1992; SPIEGEL; KATO, 1996).

Não obstante, deve ser destacado que o estresse não é o único causador do crescimento ou surgimento das células cancerígenas, mas sim o enfraquecimento de todo um sistema, considerando desde a deficiência de uma linhagem de células imunitária, até o estado psíquico do indivíduo. Concluindo-se, portanto, que a atenção ao paciente diagnosticado com câncer deva ser completa e considerar o indivíduo em sua totalidade enfatizando a atenção aos riscos comportamentais, ou seja, a influência de sentimentos extremos responsáveis pelo risco aumentado ao desenvolvimento do câncer (Figura 4) (BRAGION, 2016).

Figura 4. Os caminhos comportamentais no câncer. Baseiam-se na influência de riscos biocomportamentais no curso clínico do câncer. Ou seja, após o diagnóstico o paciente pode vivenciar e sentir estresse constante, dificuldade de socialização, favorecendo ou intensificando a depressão e outros. Todos esses sentimentos são captados pelo SNC que sinalizará ao eixo HPA para que, ao alterar e favorecer a biologia tumoral e seu microambiente, favoreça o desenvolvimento e crescimento do câncer, podendo influenciar de forma rápida e direta no curso clínico do câncer. Por isso, há importância na atenção quanto a tratamentos novos e abordagens diferenciadas com o paciente diagnosticado com câncer por serem essenciais para melhorar sua qualidade de vida e seu prognóstico.



Fonte: McDonald, O'Connell; Lutgendorf (2013).

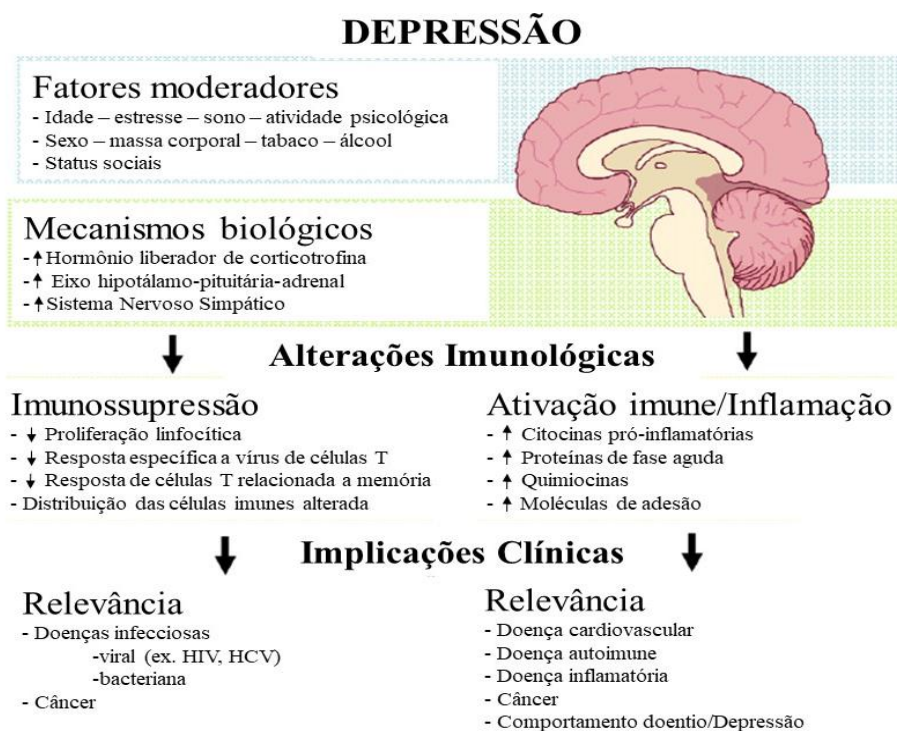
3.5. Depressão em relação ao câncer

Quando existe um estresse no organismo, várias regiões do SNC, sistema endócrino e sistema imunológico são ativadas, levando conseqüentemente a liberação de neuropeptídeos, hormônios, citocinas e outros. Ou seja, o sistema responde de forma a se adaptar com o novo ambiente. A intensidade do estresse e duração também variam como toda a resposta irá funcionar (FONSECA; GONÇALVES; ARAUJO, 2015).

Na depressão ocorrem alterações químicas e hormonais responsáveis por um estado de tristeza, apatia, mudanças no apetite e rotina de sono. Os principais neurotransmissores a serem diminuídos são a norepinefrina, dopamina e serotonina e aumentado é o cortisol. Sendo esses, respectivamente, responsáveis pelo estado de alerta em nível adequado (indivíduos depressivos, normalmente, apresentam-se letárgicos e com dificuldades para responder estímulos externos);

pelo estado da homeostase, pelo prazer, diminuição da dor, apresentando-se diminuída, ausente ou com receptores defeituosos em pacientes esquizofrênicos relacionado ao estado de psicose que gera desequilíbrio (destacando-se ainda a ingestão de antipsicóticos, que podem causar síndromes como a síndrome maligna neuroléptica e a discenesia tardia levando ao estresse extremo e podendo ser fatal) (STANDAERT; GALANTER, 2009); e, a serotonina responsável pela luta do corpo contra a depressão e início do sono, como também é um dos precursores da melatonina, um regulador responsável pelo nosso relógio natural (LEITE, 2002). E, por fim, o cortisol que em condições normais, é liberado auxiliando na homeostase e estado normal do corpo, contudo, no estado de depressão o mesmo é liberado em quantidades fora de sua normalidade. Essa liberação auxilia no desequilíbrio constante do organismo. Ou seja, há uma forte relação entre a depressão e alterações na fisiologia do organismo (Figura 5) (FONSECA; GONÇALVES; ARAUJO, 2015).

Figura 5. Relação existente entre a depressão e alterações fisiopatológicas. Diversos são os fatores que podem ser mediadores da depressão como idade, sexo, atividade sexual, *status* econômico e muitos outros. Diante da depressão, o sistema nervoso autônomo simpático e o eixo HPA, respondem a alterações, afetando diversos aspectos do sistema imunológico. A imunossupressão e a participação de moléculas (antes não presentes na circulação e responsáveis por um comportamento doentio) são as principais alterações do sistema imune. Destacando-se que essas mudanças e alterações geram susceptibilidade a infecções, câncer e outros.



Fonte: Irwin; Miller (2007).

Além da influência do meio sobre o estado psíquico e saúde mental e de evidências genéticas e moleculares da depressão, também há importância no acompanhamento médico devido ao diagnóstico de câncer do paciente e de seus parentes. Dentro do sofrimento da notícia, o paciente vivencia sentimentos, desequilíbrios e conflitos internos podem ocasionar o surgimento ou expandir sintomas depressivos. Outros sentimentos observados com frequência nesses indivíduos são: a raiva, a ansiedade (sempre acompanhada de inquietude e nervosismo), *delirium* (síndrome com diversos sinais e sintomas, contudo seu sintoma clássico é o estado confusional agudo que prejudica diretamente a consciência e a capacidade cognitiva, ou seja, diminui a capacidade do indivíduo de prestar atenção ou entender algo) e questionamentos (Tabela 1). Normalmente, a notícia provoca no indivíduo uma série de sentimentos como impotência, desesperança, apreensão, medo da morte e incerteza quanto ao futuro. Dentro da perspectiva de que o paciente encontra-se em desequilíbrio devido ao surgimento tumoral e o recebimento do diagnóstico de forma desesperançosa, há a abertura de caminhos para que a evolução do quadro seja rápida, sem considerar seu tratamento imunossupressor (SILVA; AQUINO; SANTOS, 2008).

Tabela 1. As fases de evolução do câncer de acordo com os transtornos e distúrbios psiquiátricos. Os estados emocionais do paciente podem influenciar seu quadro clínico e em estudos, foram observados que existe uma forte relação com as fases relacionadas ao posicionamento do paciente com câncer de acordo com seu quadro clínico e os distúrbios psicológicos.

FASES	<i>DELIRIUM</i>	ANSIEDADE	DEPRESSÃO
Prevenção		X	
Pré-diagnóstico		X	
Diagnóstico		X	X
Tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia)	X	X	X
Pós-tratamento		X	X
Recorrência		X	X
Progressão da doença		X	X
Terminalidade – tratamento paliativo	X	X	X

Fonte: CARVALHO, 2008 (adaptado).

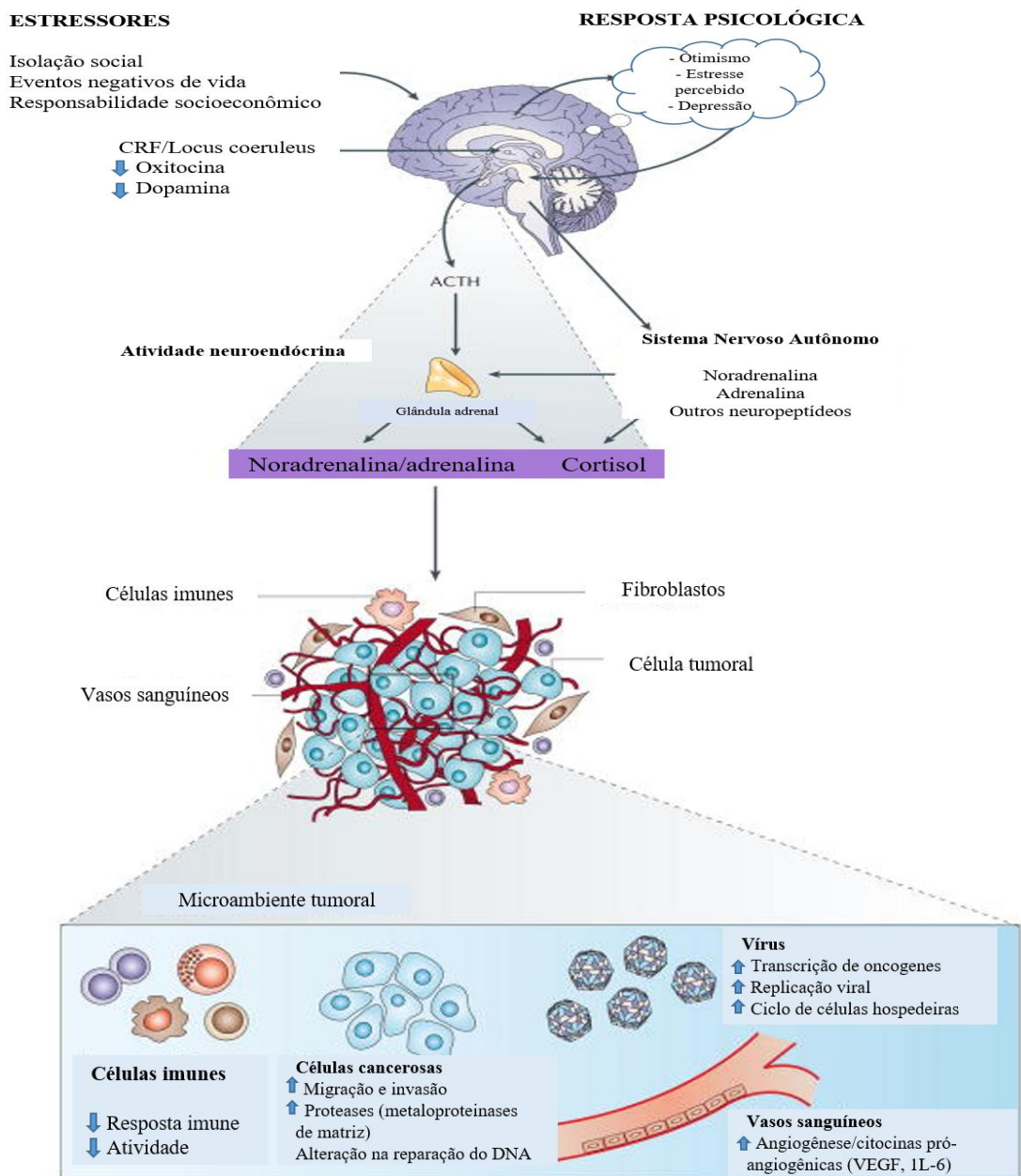
Nas diversas fases que incluem desde mudanças de humor a variações no estado de esperança quanto ao prognóstico, o paciente oncológico pode experimentar mudanças físicas e psicológicas. Ao reforçar a palavra “pode”, transpareço a opinião e observação de diversos autores: o paciente oncológico não apresenta, necessariamente, sempre desequilíbrios psicológicos e/ou físicos, como a depressão. Ou seja, há uma concepção errônea de que todo paciente com câncer apresenta ou apresentará em algum ponto da evolução da doença, algum distúrbio de humor ou psicológico, principalmente, a depressão. Mas, ao sofrer de depressão e estresse contínuo, a doença pode evoluir de forma rápida e contínua, tendendo a dificultar sua cura e piorar seu prognóstico. A adaptação ao estado atual relacionado a crise e melhor manejo dos acontecimentos geram ao paciente uma melhor regulação de seu sofrimento e de suas vidas (SOUZA, ARAÚJO, 2010).

Os transtornos ou distúrbios de humor ocasionado pelo diagnóstico ou até mesmo antes do mesmo, são frequentemente observados no câncer. Contudo, observa-se uma dificuldade do diagnóstico preciso dos distúrbios pela associação de diversos medicamentos e ainda pela incerteza do futuro e, pela dor e a fadiga intensa. São diversas as vertentes defendidas pelos pesquisadores da área: o distúrbio de humor pode ser desde um sintoma do câncer, como também o distúrbio de humor pode tornar o paciente mais propenso ao desenvolvimento do câncer, ou uma associação entre ambos. Porém, nenhuma das hipóteses garantem o consenso entre os pesquisadores devido a limitação de estudos com esse indivíduo. E, ao citar “transtorno de humor”, destaca-se que o indivíduo com a doença pode apresentar desde a depressão até outros distúrbios, como pode não apresentar nenhum sintoma relacionado (GRANER; SPERRY; TENG, 2008).

A depressão também é comumente estudada devido a sua resposta imunoinflamatória, que pode estar presente em alguns pacientes. Esses apresentam aumento de proteínas de inflamação na fase aguda, proteína C reativa, mas também podem apresentar diminuição de linfócitos e células NK, assim como apresentam-se aumentadas no sangue periférico citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e IL-2. Ressaltando e lembrando, por conseguinte, que as citocinas podem atuar como neuromoduladores alterando a resposta neuroendócrina, como podem gerar um “comportamento doentio” caracterizado por alterações no sono, apetite, humor, energia e sociabilização. Ou seja, as citocinas, em pacientes com câncer, fornecem substrato fisiológico para promover distúrbios de humor, além de favorecerem o crescimento tumoral. A Figura 6 exemplifica o funcionamento de todo eixo devido a influencias externas,

mas principalmente devido a depressão (PASQUINI; BIONDI, 2007; VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008).

Figura 6. Principais componentes do SNC participantes na resposta ao estresse interno e externo. Eventos estressantes ativam o sistema nervoso, principalmente o hipotálamo, o hipocampo, a amígdala e áreas próximas. A atuação dos hormônios liberados possui uma ação imunossupressora sistêmica e um microambiente tumoral. A atuação do sistema imunológico forma o microambiente que possui a capacidade de auxiliar no crescimento, na invasão, na formação de vasos sanguíneos, além de deixar o organismo mais susceptível a mutações ocasionadas por vírus.



Fonte: Antoni, et al. (2006).

3.6. Trabalhos comunitários e apoio social relacionados a pacientes com câncer

Um dos principais exemplos sobre o apoio social são os trabalhos voluntários em hospitais para acompanhamento de pacientes com câncer. Infelizmente, são poucos os estudos científicos relacionados ao assunto, contudo depoimentos tanto dos pacientes quanto dos voluntários auxiliam-nos a prever e associar o benefício do trabalho voluntário. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2009), que possui uma ação de voluntariado chamada INCAvoluntário, o principal objetivo do acompanhamento dos pacientes é melhorar a qualidade de vida desses por promoção e apoio providos de uma inclusão social e pelo resgate da cidadania. A importância do trabalho voluntário se dá também pelo auxílio na diminuição da dor e sofrimento pelo apoio social e pela distração do meio hospitalar. Em 2009, estudos realizados pelo Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Amaral Carvalho no interior de São Paulo, demonstraram que: nas cidades onde há o trabalho voluntário, os índices de cura são de 12,4% maiores que nas cidades onde não existe o trabalho voluntário; e a cura do câncer infanto-juvenil aumentou de 50% para 70% pela presença do trabalho voluntário e apoio social (HCB, 2013). No Distrito Federal, hospitais como o Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) e Hospital de Base de Brasília (HBDF) possuem o trabalho voluntário, assim como outros da região. No HCB, o trabalho voluntário auxilia as crianças na distração do ambiente hospitalar e o HBDF é conhecido por sua principal ação voluntária: doação de cabelo e perucas para pacientes com câncer. O ato auxilia na autoestima, no aumento da sensibilização da sociedade sobre o cuidado e respeito a esses pacientes (SADECK, 2013; SARAIVA, 2015).

Outro ponto importante é o suporte social que apresenta grande importância para o paciente com câncer e está relacionado a manutenção da saúde e a prevenção de outras doenças devido a satisfação e bem estar fornecidos. Quando o apoio é mínimo, as estratégias de enfrentamento são falhas e suporte emocional é ineficaz há a predisposição à sintomas depressivos e pior prognóstico, devido a maior susceptibilidade ao estresse (SANTANA, ZANIN, MANIGLIA, 2008; SANCHEZ et al., 2010). Ou seja, o suporte social pode ser associado como um fator protetor ao estresse. Indivíduos que apresentam apoio familiar são mais saudáveis, tem menor probabilidade de ficar doentes física e mentalmente. Além, indivíduos que possuem inter-relações positivas com amigos, familiares e cônjuge apresentam níveis mais baixos de hormônios relacionados ao estresse como cortisol e adrenalina e uma melhor resposta do sistema imunológico a agentes infecciosos (MAIA, 2002). Estudos

apresentam dados relacionando fatores positivos como apoio social e otimismo a uma maior sobrevida (ALLISON et al., 2003; REYNOLDS; KAPLAN, 1990).

3.7. Estudos clínicos

A percepção sobre fatores psicossociais e fisiológicos originou hipóteses sobre como o estresse pode influenciar na saúde. Uma hipótese diz sobre o psicológico afetando no crescimento e desenvolvimento do câncer suscitado por estudos clínicos e epidemiológicos envolvendo o estresse, depressão e falta de apoio (REICHE; NUNES, MORIMOTO, 2004; ARMAIZ-PENA et al., 2009). Assim como, diversos estudos clínicos demonstram uma relação entre o estresse e a progressão do câncer, sendo que o desenvolvimento pode estar relacionado fortemente a fatores prolongados e persistentes como o tabagismo, dieta, insônia e outros (GOTAY, 2005).

Um estudo realizado por Saul e seus colaboradores (2005) demonstrou que, em animais, a presença do estresse crônico (luz ultravioleta) aumenta a susceptibilidade ao carcinoma de células escamosas, com aumento da presença de células T reguladoras e supressoras. Ainda existem exemplos de estudos com estresse induzido como ratos imobilizados submetidos a injeções de dietilnitrosamina (um agente citotóxico) que, por fim, gerou o surgimento e crescimento tumoral (ANTONI et al., 2006).

Dados de um estudo epidemiológico demonstraram aparecimento, progressão e mortalidade devido ao câncer de mama quando há associação a interrupção do casamento por divórcio ou morte do cônjuge (LILLBERG et al., 2003).

Estudos no leste e meio oeste dos Estados Unidos indicaram que pacientes com depressão crônica permanente há mais de 6 anos predispõem esses a maior risco de câncer (PENNINX et al., 1998).

Segundo um estudo realizado por Malarkey e seus colaboradores (1996), indivíduos ou parentes responsáveis por prestar cuidados a pessoa com a doença de Alzheimer apresentaram drástica diminuição da síntese hormonal, por exemplo, de serotonina, aumento de hormônio do crescimento na corrente sanguínea e diminuição de linfócitos circulantes. Considerando, por conseguinte, a situação como um estresse crônico.

Em 2015, uma das maiores descobertas foi realizada: a descoberta da presença do sistema linfático no SNC. Era sabido que faltava ao cérebro uma via de drenagem e por um longo foi aceito o fato de que o SNC está sob vigilância do sistema imunológico, porém os mecanismos não eram claros. Louveau e seus colaboradores (2015), descobriram que no SNC

há a presença do sistema linfático que controla a entrada e saída de células T das meninges. Com a descoberta, conclui-se que os conhecimentos básicos sobre neuroimunologia, doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias serão alterados, uma vez que disfunções no sistema imunológico influenciam diretamente o sistema nervoso.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psiconeuroimunologia se dedicou desde o princípio a entender e estudar como o estresse influencia no organismo, assim como a correlacionar os mecanismos através do qual a resposta imunológica pode ser suprimida ou ativada exacerbadamente. Mudanças no equilíbrio do organismo são responsáveis por alterações tanto na quantidade quanto na eficácia da ação dos hormônios, citocinas e neurotransmissores. Um exemplo é a ação do eixo HPA que quando estimulado em excesso aumenta a susceptibilidade a doenças infecciosas, como também a transtornos de humor e quando diminuído está associado a doenças autoimunes e inflamações crônicas. Um foco deste trabalho foi a alteração dos hormônios relacionados a alterações no sistema imunológico e no humor. O estresse ocasionado pelo aumento do cortisol e diminuição da serotonina é investigado há anos, conferindo aos pesquisadores diversas respostas importantes. Uma delas foi a importância do estado psicológico associado a como o organismo responde ao estresse e como todo o organismo responderá a esses fatores. E uma valorosa premissa foi constatada: o estado psicológico tanto altera o organismo que está relacionado ao curso da doença, sua evolução e seu prognóstico.

Considerando o câncer como estresse, seja crônico ou agudo, observa-se que a partir desse agente estressor, todo organismo é desequilibrado. Sinalizadores neurais como neurotransmissores e hormônios respondem ao estresse, ativando o sistema imunológico que não consegue exercer suas funções. O sistema tenta combatê-lo e na maioria das vezes, além de não ter a capacidade, forma um microambiente favorável aquelas células mutadas. Contudo, existe um fator que fora ignorado por anos: o estado emocional e psicológico. Ao vivenciar o diagnóstico de câncer, ou há a exacerbação de sentimentos presentes ou há o surgimento desse. Sentimentos como tristeza, questionamento sobre o futuro, medo e ansiedade fazem parte dessa experiência, mas não são observados em todos os pacientes. Todo seu quadro clínico e prognóstico são dependentes da sua forma de enfrentar o prognóstico, do apoio social e familiar. Ao decorrer desta revisão narrativa, concluiu-se que a atenção psicológica, social e médica ao paciente no enfrentamento do câncer é essencial e necessária.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, K. A.; POBER, J. S. **Effector's mechanisms of immune responses**. In: ABBAS, K. A.; POBER, J. S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders, 4ª ed., cap.13, p.618-670, 2015.
- ADCOCK, I. M.; ITO, K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. **Archivio Monaldi per le malattie del torace**, Pavia, v.55, n.3, p.256-266, jun. 2000.
- ADER, R.; COHEN, N. Behaviorally conditioned immunosuppression. **Psychosomatic Medicine**, Baltimore, v.37, n.4, p.333-340, jul./ago. 1975.
- ALLISON, P. J., et al. Dispositional optimism predicts survival status 1 year after diagnosis in head and neck cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v.21, n.3, p.542-548, feb. 2003.
- ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Neuroimunomodulação: influencias do sistema imune sobre o sistema nervoso central. **Revista de Neurociências**, São Paulo, v.18, n.2, p.214-219, ago. 2010.
- ANTONI, M. H., et al. The influence of bio-behavioral factors on tumor biology: pathways and mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 6, n. 3, p.240-248, mar. 2006.
- ARMAIZ-PENA, G. N., et al. Neuroendocrine modulation of cancer progression. **Brain, Behavior, And Immunity**, Amsterdam, v.23, n.1, p.10-15, jan. 2009.
- BALLIEUX, R. E. Bidirectional communication between the brain and the immune system. **European Journal Of Clinical Investigation**, New York, v.22, n.1, p.6-9, oct. 1992.
- BARNES, P. J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. **Clinical Science**, London, v.94, n.6, p.557-572, jun. 1998.
- BAUER, M. E. Como os fatores psicológicos influenciam o surgimento e progressão do câncer? **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Porto Alegre, v.1, n.1, p.33-40, jan./abr. 2004.
- BLALOCK, J. E. The immune system and a sensory organ. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v.132, n.3, p.1067-1070, mar. 1984.
- BOTTURA, W. Psiconeuroimunologia. **Revista de Medicina**, São Paulo, v.86, n.1, p.1-5, jan./mar. 2007.
- 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**. Graduação (Trabalho de Conclusão de Curso) – Faculdade de

Medicina de Marília (Programa de Aprimoramento Profissional da Secretaria do Estado da Saúde), 25f, São Paulo, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, p.128, 2011.

BRASIL, Ministério da saúde. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: INCA, 3ª ed., p.628, 2008.

CALICH, V. L. G.; VAZ, C. A. C. **Imunologia Básica**. São Paulo: Artes Médicas, 1ª ed., p.376, 1988.

CAPITÃO, C. G.; CARVALHO, E. B. Psicossomática: duas abordagens de um mesmo problema. **Revista de Psicologia**, São Paulo, v.7, n.2, p.21-29, jul./dez. 2006.

CARNEY, R. M.; FREEDLAND, K. E. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. **Biological Psychiatry**, New York, v.54, n.3, p.241-247, aug. 2003.

CARVALHO, V. A. Transtorno de ansiedade em paciente com câncer. *In*: CARVALHO, V. A., et al (Org.). **Temas em psico-oncologia**. São Paulo: Summus, p.257-270, 2008.

CASTRO, M. G.; ANDRANDE, T. M. R; MULLER, M. C. Conceito mente e corpo através da história. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v.11, n.1, p.39-43, jan./abr. 2006.

CERCHIARI, E. A. N. Psicossomática um estudo histórico e epistemológico. **Psicologia: Ciência e Profissão**, Brasília, v.20, n.4, p.64-79, dez. 2000.

CHARMANDARI, E.; TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. Endocrinology of the stress response. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v.67, p.259-284, 2005.

COSTA, R. M.; COSTA, M. F. O. **Mecanismos de Integração e Regulação: sistema nervoso e hormonal**. Ilhéus, 2011. Disponível em: <http://nead.uesc.br/arquivos/Biologia/scorm/Texto_Base_Unidade_EB9_Mecanismos_de_integracao_e_regulacao_sistema_nervoso_e_homonal.pdf>. Acesso em: 08 maio 2017.

CROYLE, R. T. Depression as a Risk Factor for Cancer: Renewing a Debate on the Psychobiology of Disease. **Journal Of The National Cancer Institute**, Oxford, v.90, n.24, p.1856-1857, dez. 1998.

ELENKOV, I. J.; CHROUSOS, G. P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v.966, p.290-303, jun. 2002.

ESKANDARI, F.; WEBSTER, J. I.; STERNBERG, E. M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. **Arthritis Research and Therapy**, London, v.5, n.6, p.251-265, sep. 2003.

FONSECA, N. C.; GONÇALVES, J. C.; ARAUJO, G. S. Influência do estresse sobre o sistema imunológico. **Anais do Simpósio de TCC**, Brasília, v.2, n.1, p.1-8, 2013.

FUDEMBERG, H. H., et al. **Imunologia Básica e Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2ª ed., p.737, 1980.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. **Kuby Imunologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 4ª ed., p.662, 2002.

GOTAY, C. C. Behavior and Cancer Prevention. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v.23, n.2, p.301-310, jan. 2005.

GRANER, K. M.; SPERRY, L. T.; TENG, C. T. Transtornos do humor em psico-oncologia. Parte V, p.243-256. In: CARVALHO, V. A., et al (Org.). **Temas em psico-oncologia**. São Paulo: Summus, 1ªed., 2008.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of câncer. **Cell**, Cambridge, v.100, n.1, p.57-70, jan. 2000.

HCB, Hospital da Criança de Brasília. **Anjos da Guarda**. Brasília, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.hcb.org.br/noticias/geral/anjos-da-guarda/>>. Acesso em: 05 jun. 2017.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **INCAvoluntário**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/sobreinca/site/oinstituio/voluntariado/>>. Acesso em: 05 jun. 2017.

IRWIN, M. R. Why Sleep Is Important for Health: a Psychoneuroimmunology Perspective. **Annual Review of Psychology**, Palo Alto, v.66, n.1, p.143-172, jan. 2015.

IRWIN, M. R.; MILLER, A. H. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. **Brain, behavior, and immunity**, San Diego, v.21, n.4, may 2007.

JANEWAY, C. A., et al. **Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença**. Porto Alegre: Artmed, 4ª ed., p.634, 2000.

JESUS, M. C. **Imunologia do câncer**. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Biológicas, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), 31f, Brasília, 2002.

KELLEY, K. M.; WEIGENT, D. A.; KOUIJMAN, R. Protein hormones and immunity. **Brain, behavior and immunity**, Amsterdam, v.21, n.4, p.384-392, may 2007.

KEMENY, M. E.; GRUENEWALD, T. I. Psychoneuroimmunology update. **Seminars in Gastrointestinal Disease**, Los Angeles, v.10, n.1, p.20-29, jan. 1999.

KIECOLT-GLASER, J. K., et al. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. **Annual Review of Psychology**, Palo Alto, v.53, p.83-107, 2002.

LEITE, A. A. **Depressão**. Graduação (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade de Brasília (UniCEUB), 16f, Brasília, 2002.

LEONARD, B. E. How important is psychoneuroimmunology? **Salud Mental**, México, v.31, n.2, p.83-85, mar./abr. 2008

LILLBERG, K., et al. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v.157, n.5, p.415-423, mar. 2003.

LOUVEAU, A., et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. **Nature**, v.523, n.7560, p.337-341, July 2015.

MAIA, A. C. Emoções e sistema imunológico: um olhar sobre a psiconeuroimunologia. **Psicologia: teoria, investigação e prática**, Braga, v.2, p.207-225, 2002.

MALARKEY, W. B., et al. Chronic stress down-regulates growth hormone gene expression in peripheral blood mononuclear cells of older adults. **International Journal of Basic and Clinical Endocrinology**, Houndsmills, v.5, n.1, p.33-39, Aug. 1996.

MALARKEY, W. B., et al. Human lymphocyte growth hormone stimulates interferon gamma production and is inhibited by cortisol and norepinephrine. **Journal of Neuroimmunology**, Holland, v.123, n.1, p.180-187, Feb. 2002.

MALARKEY, W. B.; MILLS, P. J. Endocrinology: the active partner in PNI research. **Brain, Behavior, and Immunity**, Amsterdam, v.21, n.2, p.161-168, Feb. 2007.

MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.29, p.27-32, maio 2007.

MCDONALD, P. G; O'CONNELL, M.; LUTGENDORF, S. K. Psychoneuroimmunology and cancer: A decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. **Brain, Behavior, And Immunity**, Amsterdam, v.30, p.1-9, Mar. 2013.

MCEWEN, B. S., et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. **Brain Research Reviews**, Amsterdam, v.23, p.79-133, 1997.

MÖSSNER, R.; LESCH, K. Role of Serotonin in the Immune System and in Neuroimmune Interactions. **Brain, Behavior and Immunity**, San Diego, v.12, p.249-271, 1998.

NEMEROFF, C. B. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. **Molecular Psychiatry**, New York, v.1, n.4, p.336-342, Sep. 1996.

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista Medicina**, São Paulo, v.89, n.1, p.21-31, jan./mar. 2010.

PAGLIARONE, A. C.; SFORCIN, J. M. Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. **Biosaúde**, Londrina, v.11, n.1, p.57-90, jan./jun. 2009.

PARIANTE, C. M.; MILLER, A. H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. **Biological psychiatry**, New York, v.49, n.5, p.391-404, mar. 2001.

PASQUINI, M.; BIONDI, M. Depression in cancer patients: a critical review. **Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health**, v.3, n.2, p.1-9, 2007.

PENNINX, B. W., et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.90, n.24, p.1888-1893, dec. 1998.

QIU, Y.; PENG, Y.; WANG, J. Immunoregulatory role of neurotransmitters. *Advances in Neuroimmunology*, New York, v.6, n.3, p.223-231, 1996.

REICHE, E. M. V.; NUNES, S. O. V.; MORIMOTO, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer. **The Lancet Oncology**, London, v.5, n. 10, p.617-625, out. 2004.

REYNOLDS, P.; KAPLAN, G. A. Social connections and risk for cancer prospective evidence from the Alameda County Study. **Behavioral Medicine**, New York, v.16, n.3, p.101-110, sep./dec. 1990.

RODRIGUES, A. F. F. Sistema imunológico no combate ao câncer: evasão da vigilância imunológica. **FACIDER Revista Científica**, Mato Grosso, p.11, jul./nov. 2016.

ROITT, I. M.; DELVES, P. J. **Fundamentos de imunologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 10ª ed., p.489, 2004.

ROMERO, L. M., et al. Possible mechanism by which stress accelerates growth of virally derived tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington DC, v.89, n.22, p.11084-11087, nov. 1992.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v.20, n.2, abr./jun. 2007.

SADECK, M. Voluntários fazem a diferença no tratamento de crianças com câncer. DF Solidário, Brasília, mar. 2013. Disponível em: <<https://dfsolidario.wordpress.com/2013/03/12/voluntarios-fazem-a-diferenca-no-tratamento-de-criancas-com-cancer/>>. Disponível em: 11 jul. 2017.

SANCHEZ, K. O. L., et al. Apoio social à família do paciente com câncer: identificando caminhos e direções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v.63, n.2, p.290-299, mar./abr. 2010.

SANTANA, J. J. R. A.; ZANIN, C. R.; MANIGLIA, J. V. Pacientes com câncer: enfrentamento, rede social e apoio social. **Paidéia**, São José do Rio Preto, v.18, n.40, p.371-384, 2008.

SANTOS, M. S. **A acupuntura no tratamento do câncer**. Divinópolis, out. 2013. Disponível em: <<https://cs6acupuntura.wordpress.com/2013/10/08/a-acupuntura-no-tratamento-do-cancer/>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

SARAIVA, J. **Doação de cabelo resgata autoestima de pacientes com cancer: veja como doar**. Correio Braziliense, Brasília, abr. 2014. Disponível em: <http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/cidades/2015/04/08/interna_cidadesdf,478614/voluntarios-doam-tempo-na-producao-de-perucas-para-pessoas-com-cancer.shtml>. Acesso em: 11 jul. 2017.

SAUL, A. N., et al. Chronic stress and susceptibility to skin cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.97, n.23, p.1760-1767, dec. 2005.

SEGURA, M.S., et al. Estrés y sistema inmune. **Revista Cubana de Hematología e Inmunología y Hemoterapia**, Ciudad de La Havana, v.23, n.2, mayo/ago. 2007. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000200001&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 09 maio 2017.

SILVA, L. S.; GONZÁLES, H. D. **Hormônios da glândula adrenal**. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade do Rio Grande do Sul, 10f, Porto Alegre, 2005.

SILVA, S. S.; AQUINO, T. A. A.; SANTOS, R. M. O paciente com câncer: cognições e emoções a partir do diagnóstico. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, São Paulo, v.4, n.2. p.73-88, 2008.

SILVEIRA, A. C. T. **Caracterização do infiltrado inflamatório e avaliação dos marcadores de prognóstico Ki-67, p53, receptor de estrógeno e progesterona no tumor mamário maligno de cadelas**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP), 113f, Ribeirão Preto, 2009.

SMITH, H. Depression in cancer patients: pathogenesis, implications and treatment (Review). **Oncology Letters**, Athens, p.1509-1514, fev. 2015.

SOARES, A. J. A.; ALVES, M. G. P. Cortisol como variável em psicologia da saúde. **Psicologia, Saúde e Doenças**, São Paulo, v.7, n.2, p.165-177, 2006.

SOUSA, T. S.; GONÇALVES, J. C. **Influência do estresse no processo de carcinogênese**. Graduação (Trabalho de Conclusão de Curso) – Instituto Científico de Ensino Superior e Pesquisa (ICESP), 10f, Brasília, 2014.

SOUZA, J. R.; ARAÚJO, T. C. C. F. Eficácia terapêutica de intervenção em grupo psicoeducacional: um estudo exploratório em oncologia. **Estudos de Psicologia**, v.27, n.2, p.187-196, abr./jun. 2010.

SPIEGEL, D.; KATO, P. M. Psychosocial influences on cancer incidence and progression. **Harvard Review of Psychiatry**, Philadelphia, v.4, p.10-26, 1996.

STANDAERT, D.; GALANTER, J. M. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. *In*: GOLAN, D. E., et al. **Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. São Paulo: Grupo Editorial Nacional, 2ª ed., p.166-185, 2009.

URMC, University of Rochester Medical Center. **Robert Ader, Founder of Psychoneuroimmunology, Dies**. New York, dec. 2011. Disponível em: <<https://www.urmc.rochester.edu/news/story/3370/robert-ader-founder-of-psychoneuroimmunology-dies.aspx>>. Acesso em: 05 jan. 2017.

VILCEK, J. **The cytokines: an overview**. *In*: THOMPSON, M. T. The cytokines handbook. Amsterdam: Elsevier, 4ª ed., p.3, 2003.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.35, n.5, p.196-2014, 2008.