

**FATORES ESTRESSORES NO PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS
MALIGNAS EM MULHERES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA***Aline de Jesus Garcia^a*<https://orcid.org/0000-0001-8264-021X>*Lorena Chaves Moreira^b*<https://orcid.org/0000-0002-0614-6073>*Deivison Julião Gonçalves^c*<https://orcid.org/0000-0002-6544-9664>*Letícia Cardoso Braz^d*<https://orcid.org/0000-0003-3912-488X>**Resumo**

A relação entre a origem de neoplasias e o estresse vem sendo objeto de estudo na literatura. Desde as primeiras investigações acerca da delimitação do gênero no processo do estresse é revelado ser mulher como uma variável significativa que leva ao adoecimento. O objetivo deste estudo é analisar na literatura se os fatores estressores vivenciados por mulheres influenciam no desenvolvimento de neoplasias malignas e identificar os fatores mais comuns associados a esse desenvolvimento. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados SciELO, LILACS, BDEF, MEDLINE, e nas bibliotecas PubMed e BVS. Foram utilizados DeCS e MeSH para auxiliar na busca. Estabeleceram-se 11 artigos como corpus de análise que abordam a relação estresse-câncer em mulheres e sinalizaram estressores associados. Apesar da rede de estudos que apontam a relação do efeito do estresse no organismo e a ativação de componentes neuroendócrinos que impactam o surgimento de quadros neoplásicos, o entendimento da cadeia de reações químicas e resposta do metabolismo aos estímulos estressores

^a Enfermeira. Residente do Núcleo de Atenção em Oncologia no Programa de Residência Multiprofissional da Universidade do Estado da Bahia (Uneb). Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: alinegarcia98@outlook.com.br

^b Enfermeira. Pós-Graduada em Terapia Intensiva e Alta Complexidade e MBA em Saúde com ênfase em Administração Hospitalar. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: lorenachavesm1996@gmail.com

^c Enfermeiro. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: devisongnlvs12@gmail.com

^d Enfermeira. Mestra em Enfermagem. Docente na Universidade Salvador (Unifacs). Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: leticia.braz@animaeducacao.com.br

Endereço para correspondência: Universidade do Estado da Bahia. R. Silveira Martins, n. 2555, Cabula. Salvador, Bahia, Brasil. CEP: 41.180-045. E-mail: alinegarcia98@outlook.com.br

ainda é complexo, demonstrando a necessidade da ampliação de estudos. É evidente a importância do acompanhamento ativo da saúde da mulher, além de atentar-se para minimizar fatores estressores e prevenir doenças relacionadas ao estresse.

Palavras-chave: Estresse. Saúde da mulher. Câncer. Oncologia.

STRESSING FACTORS IN THE DEVELOPMENT PROCESS OF MALIGNANT NEOPLASMS IN WOMEN: AN INTEGRATIVE REVIEW

Abstract

The relationship between the origin of neoplasms and stress has been studied in the literature. Since the first investigations about the delimitation of gender in the stress process, being a woman has been revealed as a significant variable that leads to illness. The aim of this study is to analyze in the literature whether the stressors experienced by women influence the development of malignant neoplasms and to identify the most common factors associated with this development. This is an integrative review carried out in the SciELO, LILACS, BDNF, MEDLINE databases, and in the PubMed and VHL libraries. DeCS and MeSH were used to assist in the search. A total of 11 articles were established as a corpus of analysis that address the stress-cancer relationship in women and signaled associated stressors. Despite the network of studies that point to the relationship between the effect of stress on the body and the activation of neuroendocrine components that impact the appearance of neoplastic conditions, understanding the chain of chemical reactions and metabolism response to stressful stimuli is still complex, demonstrating the need to expand studies. The importance of actively monitoring women's health is evident, in addition to taking care to minimize stressors and prevent stress-related diseases.

Keywords: Stress. Woman Health. Cancer. Oncology.

FACTORES DE ESTRÉS EN EL PROCESO DE DESARROLLO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS EN LA MUJER: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Resumen

La relación entre el origen de las neoplasias y el estrés ha sido estudiada en la literatura. Desde las primeras investigaciones sobre la delimitación del género en el proceso de estrés, ser mujer se ha revelado como una variable significativa que conduce a la enfermedad.

El objetivo de este estudio es analizar en la literatura si los estresores experimentados por las mujeres influyen en el desarrollo de neoplasias malignas e identificar los factores más comunes asociados a este desarrollo. Esta es una revisión integradora, realizada en las bases de datos SciELO, LILACS, BDNF, MEDLINE, y en las bibliotecas PubMed y BVS. Se utilizaron DeCS y MeSH para ayudar en la búsqueda. Se establecieron 11 artículos como corpus de análisis que abordan la relación estrés-cáncer en mujeres y señalan estresores asociados. A pesar de la red de estudios que apuntan a la relación entre el efecto del estrés en el organismo y la activación de componentes neuroendocrinos que impactan en la aparición de condiciones neoplásicas, el conocimiento de la cadena de reacciones químicas y la respuesta del metabolismo a los estímulos estresantes es aún complejo, lo que demuestra que se necesita la ampliación de estudios. Queda evidente la importancia de monitorear activamente la salud de la mujer, además de minimizar los factores estresantes y prevenir enfermedades relacionadas con el estrés.

Palabras clave: Estrés. Salud de la mujer. Cáncer. Oncología.

INTRODUÇÃO

O estresse tem sido considerado uma epidemia global, atingindo 90% do mundo e contribuindo para a ocorrência de fragilidades no sistema imunológico e desenvolvimento de doenças¹. O endocrinologista canadense Hans Selye foi responsável por introduzir o termo *stress* em 1936, o qual foi definido como uma reação fisiológica e inespecífica do corpo mediante estímulos diversos, resultando na alteração da homeostase corporal. Selye observou que essas experiências ou situações estressoras resultaram num mesmo tipo de resposta em diferentes organismos, sendo interpretadas como nocivas ou perigosas. Esses estímulos podem ser físicos ou psicológicos e são denominados fatores estressores, que estão presentes na vida de muitas pessoas, especialmente naquelas em que as oscilações hormonais são frequentes².

O estresse pode deprimir o sistema imunológico e por isso está associado ao adoecimento, sendo classificado em estresse físico ou psicológico, caracterizado também quanto a sua periodicidade: agudo ou crônico. Na fisiologia, as alterações hormonais, especialmente as liberações do cortisol de forma crônica quando há exposição a fatores estressores, podem estar relacionadas ao surgimento de doenças, por exemplo, a osteoporose, doença cardíaca coronariana e, recentemente, neoplasias³.

Adjunto a isso, as neoplasias compartilham da mesma característica ameaçadora à saúde humana, ecoando pelos meios de comunicação como a doença do século XXI. Conforme o *World Cancer Report*, espera-se que 27 milhões de novos casos de câncer surgirão até o ano

de 2030⁴. Esse dado é estimado principalmente nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, onde o câncer é a segunda causa de morte por doença³.

O Instituto Nacional de Câncer (Inca) informa que o câncer corresponde a um grupo de doenças que ocorre quando há o crescimento desordenado de células, de forma rápida e incontrolada, ocasionando tumores que podem ser mais ou menos agressivos e que adentram órgãos e tecidos, ou ainda, espalham-se pelo corpo (metástase). Pode acometer qualquer parte do corpo, sendo classificado em diversos tipos, dependendo da origem celular ao qual está vinculado⁵.

As neoplasias malignas podem resultar de vários fatores que influenciam o seu desenvolvimento, sendo multifatorial e associada a causas internas e externas (as quais correspondem de 80% a 90% dos casos). Têm-se como exemplos a exposição à radiação, mutações genéticas e fatores psicológicos e hormonais, o que por sua vez se conectam com os eventos, provocando oscilações, tal qual o estresse⁶.

A relação entre a origem de neoplasias e situações e fatores estressores vêm sendo estudadas há tempos na busca por uma resposta consensual. Contemporaneamente, a Organização Pan-Americana de Saúde (Opas) afirma que o câncer de mama é o segundo câncer mais incidente no mundo e corresponde a 2,09 milhões de casos⁷.

As primeiras investigações acerca da delimitação do gênero no processo do estresse datam desde 1987 e revelam que as mulheres representam uma variável significativa para desenvolver o estresse⁸. Dessa forma, as mulheres sofrem uma sobrecarga hormonal devido aos múltiplos papéis sociais que exercem. Isso, por sua vez, acarreta o aumento de patologias específicas femininas e outras doenças hormônio-dependentes⁹.

A partir desse cenário emergiu a questão de pesquisa deste estudo: Como os fatores estressores influenciam no desenvolvimento de neoplasias malignas em mulheres? Desse modo, esta pesquisa tem por objetivo geral analisar, na literatura, se os fatores estressores vivenciados por mulheres influenciam no desenvolvimento de neoplasias malignas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão integrativa¹⁰ de caráter exploratório¹¹, com abordagem qualitativa¹².

A busca do material científico aconteceu no período de dezembro de 2020 a março de 2021, por intermédio das bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), e nas bibliotecas eletrônicas: *US National Library of Medicine* (PubMed Central) e Biblioteca

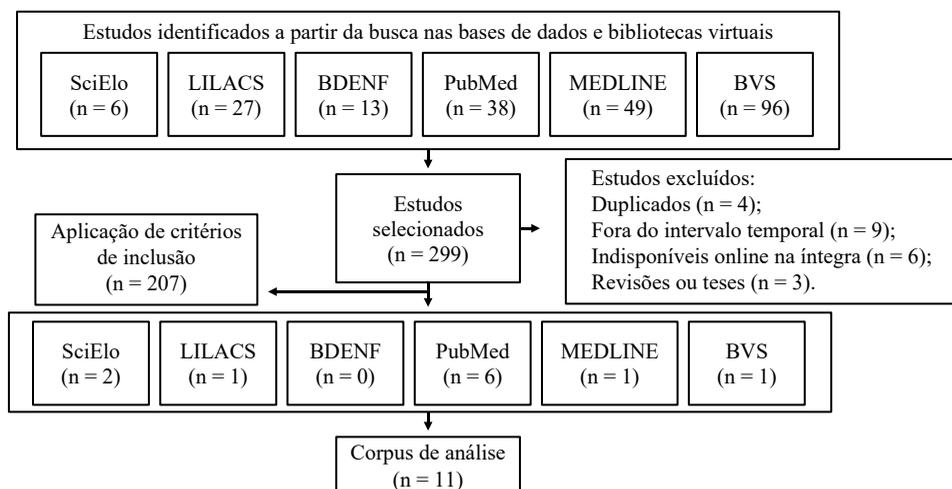
Virtual em Saúde (BVS). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram “Câncer”, “Estresse fisiológico”, “Estresse psicológico”, “Mulheres” e os Medical Subject Headings (MeSH): *Stressful events*, *Cancer* e *Women* interconectados pelo operador booleano AND. Os DeCS referidos foram usados nas bases SciElo, LILACS, BDENF e na BVS. A partir da pré-análise foi identificado que a equivalência em inglês desses descritores não correspondia à expectativa de resultados buscados, resultando em dificuldades de encontrar publicações sobre a temática, logo, na Medline e Pubmed foram utilizados os MeSH adscritos.

Para análise dos documentos utilizados neste estudo foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos que contemplem os descritores mencionados, publicados entre 2010 e 2020, escritos em português e/ou no idioma inglês. Como critérios de exclusão foi determinado: artigos de revisão, dissertações ou teses, obras publicadas em versão incompleta ou inacessíveis online e artigos duplicados.

Assim, dentro de um universo de 229 estudos, foram selecionados dois artigos do SciELO, um da LILACS, um na Medline, um da BVS e seis do PubMed. A busca na BDENF não obteve resultados necessários para a inclusão. Estabeleceram-se 11 artigos como corpus de análise (**Figura 1**).

As publicações selecionadas, a partir dos critérios descritos, foram lidas e analisadas na íntegra para compilar o conhecimento necessário acerca da temática para o desenvolvimento do resultado deste estudo. A partir disso os resultados obtidos na pesquisa foram relacionados e comparados, e a técnica escolhida foi a análise de conteúdo¹³.

Figura 1 – Fluxograma de metodologia empregada para seleção das publicações desta revisão integrativa – 2010-2020. Salvador, Bahia, Brasil – 2021



Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

Estabeleceram-se 11 artigos para compor esta revisão, que concordaram (10) ou discordaram (1) da relação estresse-câncer em mulheres e/ou sinalizaram estressores associados (9). Os artigos foram agrupados em um quadro de resultados constando autoria, ano, base de dados ou biblioteca virtual em que foi encontrado, objetivo, uma breve descrição do método e resultados (**Quadro 1**). Observou-se que a maior parte dos estudos foram publicados no idioma inglês e em bases internacionais (7), evidenciando assim a escassez de produções brasileiras com essa temática. Observou-se ainda uma diferença considerável de tempo entre as publicações internacionais, mais recentes publicadas em maioria no ano de 2018 e a mais atual em 2020, e nacionais com a publicação mais recente do ano de 2015. Os tipos de pesquisas mais comuns encontrados foram do tipo caso-controle (5), de natureza quantitativa com uma perspectiva epidemiológica, estudos de coorte (3) e pesquisas de natureza qualitativa usando instrumentos de coleta como questionários e escalas para a coleta de dados (2). Houve também uma (1) pesquisa exploratória com técnicas moleculares, apresentando uma perspectiva microbiológica sobre a temática.

Quadro 1 – Quadro de resultados com os artigos que abordaram o estresse no desenvolvimento de neoplasia em mulheres – 2010-2020. Salvador, Bahia, Brasil – 2021

(continua)

Nome do artigo	Autoria e (ano)	Base de dados/ Biblioteca virtual	Objetivo	Método	Resultados
Minha vida antes do câncer de mama: relatos de estresse emocional / My life before breast cancer: report of emotional stress.	Farago et al. (2010).	BVS	Conhecer quais situações de estresse emocional as mulheres vivenciaram antes da confirmação do diagnóstico de câncer de mama.	Estudo qualitativo e quantitativo, descritivo, transversal, com uso de questionário. Realizado com 75 mulheres com diagnóstico de câncer de mama.	Fatores estressores de natureza psicológica influenciam a saúde física e mental. Os principais estressores foram: agressões verbais, físicas, perdas de pessoas importantes, falta de tempo para o lazer, sobrecarga de trabalho e dificuldades para resolução de conflitos.
Estresse psicológico e enfrentamento em mulheres com e sem câncer.	Neme e Lipp (2010).	SciELO	Investigar eventos de estresse na história prévia, a importância atribuída a eles e a avaliação de superação ou não das situações relatadas por mulheres com e sem câncer.	Estudo de coorte realizado com um grupo de mulheres com câncer (GA) e um grupo de mulheres sem câncer (GB). Foi realizada análise quantitativa, estatística.	As pacientes do GA apresentaram maior estado de vulnerabilidade diante dos eventos de estresse ocorridos no período de 10 anos e no enfrentamento deles. As mulheres do GB apresentaram melhor capacidade de resposta adaptativa às fontes estressoras. Os eventos de estresse mais frequentes e de maior importância foram na área familiar, da saúde e social/trabalho.

Quadro 1 – Quadro de resultados com os artigos que abordaram o estresse no desenvolvimento de neoplasia em mulheres – 2010-2020. Salvador, Bahia, Brasil – 2021

(continua)

Nome do artigo	Autoria e (ano)	Base de dados/ Biblioteca virtual	Objetivo	Método	Resultados
Self-reported psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study.	Kruk (2011).	PubMed	Examinar a relação entre eventos graves da vida e o risco de câncer de mama.	Estudo de caso-controle polonês, realizado com 858 mulheres do grupo caso e 1.085 do grupo controle, pareados por idade e local de residência. Foi usado um questionário autoaplicável para coleta de dados.	Eventos de vida estressores podem desempenhar um papel importante para o desenvolvimento do câncer de mama. A ocorrência de quatro a seis eventos de vida considerados importantes aumentou em 5,33 vezes o risco para a doença em relação a mulheres que vivenciaram menos de quatro eventos estressores. Os estressores mais relevantes foram: doenças pessoais graves, prisão/problemas com a lei e morte de um membro próximo da família.
Relação entre vivência de fatores estressantes e surgimento de câncer de mama.	Amorim e Siqueira (2014).	LILACS	Verificar a relação entre a vivência de fatores estressantes e o surgimento de câncer em mulheres.	Pesquisa descritiva de abordagem qualitativa, com dados coletados através de questionário semiestruturado aplicados a um grupo de 70 mulheres.	75,7% afirmaram ter vivenciado eventos que consideraram estressores antes do diagnóstico do câncer de mama e 24,2% disseram não ter vivenciado ou não se lembrarem da ocorrência de eventos estressores. Das mulheres que passaram por eventos estressores, 79% concordaram que eles influenciaram o surgimento da doença.
Women's beliefs about breast cancer causation in a breast cancer case-control study.	Lizama et al. (2015).	MEDLINE	Verificar as crenças das mulheres quanto aos fatores de risco do câncer de mama e se essas crenças diferem devido a fatores demográficos e história pessoal e familiar de câncer de mama.	Estudo caso-controle realizado com mulheres residentes na Austrália Ocidental que tiveram câncer de mama incidente (1.109) e mulheres sem câncer de mama (1.633). Foi aplicado um questionário de avaliação do efeito de 37 exposições sobre o risco de diagnóstico de câncer.	Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no que refere às respostas de 16 dos 37 fatores. Mulheres mais jovens e mulheres com educação universitária foram mais propensas a identificar corretamente os fatores de risco conhecidos. 81,1% das mulheres integrantes do grupo controle e 81,6% integrantes dos casos acreditavam que o estresse influenciou o aumento do risco para a neoplasia mamária.

Quadro 1 – Quadro de resultados com os artigos que abordaram o estresse no desenvolvimento de neoplasia em mulheres – 2010-2020. Salvador, Bahia, Brasil – 2021

(continua)

Nome do artigo	Autoria e (ano)	Base de dados/ Biblioteca virtual	Objetivo	Método	Resultados
Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer.	Cormanique et al. (2015).	SciELO	Investigar os achados clínico-patológicos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e estudar o impacto do estresse psicológico crônico nas características patológicas desses tumores.	Estudo de coorte com 34 mulheres com diagnóstico de carcinoma de mama ductal infiltrativo.	79% da amostra relatou histórico de estresse psicológico crônico. 73% das pacientes associaram o estresse psicológico crônico com o desenvolvimento de câncer de mama. Os fatores estressores foram: morte de membros da família (36%), abandono por um parceiro (18%), perda de emprego (9%), abuso sexual (9%) e depressão maior (9%).
Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom.	Schoemaker et al. (2016).	PubMed	Investigar se a frequência experimentada de estresse e eventos adversos na vida afetam o risco subsequente de câncer de mama.	Estudo de coorte prospectivo com 106.000 mulheres no Reino Unido, com 1.783 casos de incidência de câncer de mama.	Não houve evidências consideradas consistentes para a associação entre o risco geral de câncer de mama, o estresse frequente e eventos adversos.
Negative valence life events promote breast cancer development.	Fischer, Ziogas, Anton-Culver (2018).	PubMed	Determinar o efeito do estresse na forma de eventos de vida de valência positiva e negativa salientes no risco de câncer de mama invasivo primário.	Estudo caso-controle realizado com 664 mulheres no grupo de caso e 203 mulheres no grupo controle.	Os eventos de vida de valência negativa considerados estressores sugerem um efeito cumulativo e foram associados ao aumento do risco de promover o câncer de mama em até 2,8 vezes. A ocorrência de aborto, doença pessoal, morte de um dos pais e a soma de eventos de vida de valência negativa foram associados ao risco do câncer.
Perception matters: stressful life events increase breast cancer risk.	Fischer, Ziogas e Anton-Culver (2018).	PubMed	Entender como a avaliação do estresse dos Eventos de Vida (LEs) salientes influencia o risco de câncer de mama.	Estudo caso-controle realizado com 664 mulheres no grupo de caso e 203 no grupo controle.	Os eventos de vida percebidos como estressantes/geradores de estresse foram associados ao risco de câncer de mama, e os eventos percebidos como não estressantes não tiveram impacto no risco da doença de forma significativa. O fator "doença pessoal anterior" foi relacionado ao aumento do risco de câncer, sendo percebido como fator estressor ou não. Aborto e realocação tiveram efeito protetor no cálculo dos riscos apenas quando relatados como estressores.

Quadro 1 – Quadro de resultados com os artigos que abordaram o estresse no desenvolvimento de neoplasia em mulheres – 2010-2020. Salvador, Bahia, Brasil – 2021

(conclusão)

Nome do artigo	Autoria e (ano)	Base de dados/ Biblioteca virtual	Objetivo	Método	Resultados
Possible role of stress, coping strategies, and life style in the development of breast cancer.	Yıldırım et al. (2018).	PubMed	Investigar a possibilidade do efeito de eventos estressantes ao longo da vida, juntamente com o método de enfrentamento utilizado, a percepção de suporte social e o estilo de vida no desenvolvimento do câncer de mama.	Estudo caso-controle retrospectivo realizado com mulheres turcas, tendo o grupo caso 250 mulheres com câncer de mama e o grupo controle 250 mulheres, com características socio-demográficas semelhantes.	Os eventos estressantes vivenciados nos últimos cinco anos têm influência no risco de câncer de mama. Na análise, constataram-se como fatores estressores mais importantes a história familiar, o suporte social inadequado, a perda parental durante a infância e estressor grave nos últimos cinco anos.
β -adrenoceptor activation in breast MCF-10A cells induces a pattern of catecholamine production similar to that of tumorigenic MCF-7 cells.	Amaro et al. (2020).	PubMed	Investigar se linhagens de células epiteliais de mama humanas não tumorigênicas e tumorigênicas são capazes de sintetizar adrenalina.	Estudo exploratório realizado em linhagens de células mamárias humanas utilizando técnicas da biologia molecular.	A exposição das células mamárias foi relacionada à tumorigênese, o que levou a uma nova perspectiva para compreender o aumento da incidência de câncer de mama causado pelo estresse ou durante a perimenopausa.

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

Esta seção contempla duas categorias temáticas que emergiram após a análise da amostra deste estudo: o estresse no processo saúde-doença e a vivência de fatores estressores como risco para desenvolver neoplasias malignas em mulheres.

O ESTRESSE NO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA

As pesquisas que utilizaram questionários trabalharam diretamente com a autopercepção do estresse abordando a percepção das mulheres como agentes de sua própria saúde, bem como indicam que a maior parte das que vivenciaram eventos estressores concordam que houve influência para o surgimento do câncer^{9,14-16}. As pesquisas que trabalharam com o risco de desenvolvimento das neoplasias e o estresse, pesquisas de caso-controle e coorte, convergem em maioria para uma possível relação de aumento desse risco em decorrência de fatores estressores^{15,17-22}.

Além disso, salienta-se que o estudo de Amaro et al. foi importante no que se refere aos processos biológicos do corpo, fazendo necessário atentar-se para os efeitos que o estresse gera no organismo, em especial, associado aos eventos de alteração hormonal como

no caso da perimenopausa e da menopausa²², apontada também por Amorim e Siqueira (2014) como estressor significativo para as mulheres¹⁶.

Esses períodos também são estudados ao longo do tempo, tendo em vista a sua importância no ciclo da vida da mulher, e a sua relação com o estresse se dá no sentido de que durante a perimenopausa existem as ondas de calor desencadeadas principalmente pelo aumento abrupto de catecolaminas plasmáticas²². Ou seja, essa exposição constante pode desencadear a resposta fisiológica do estresse. Um artigo da “The Lancet Oncology”, do ano de 2012, também aponta que uma contribuição adrenérgica para a tumorigênese explicaria maior risco de desenvolver câncer de mama nesse período, em comparação com a pós menopausa, na qual há a diminuição de exposição às catecolaminas²³.

O estresse provoca a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), fazendo com que o hipotálamo produza o fator liberador do hormônio adrenocorticotrófico, o que por sua vez estimulará a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, conseqüentemente, a produção de cortisol (principal glicocorticoide do organismo) pelas suprarrenais^{16,20,24}. Além disso, a exposição ao estresse leva à ativação do sistema nervoso autônomo (SNA), na qual está envolvida a liberação de importantes substâncias como as catecolaminas, a saber, a noradrenalina e a adrenalina. Assim, vivências estressoras diárias fazem com que o SNS secrete excessivamente esses neurotransmissores, o que pode afetar a progressão do câncer, tendo em vista sua regulação de vias de receptores adrenérgicos encontrados em várias células cancerosas^{20,22}.

Fischer, Ziogas e Anton-Culver¹⁹ também observaram esse achado, relacionando ainda que o estresse provocado pelos *live events* pode ter um impacto mais significativo nos níveis basais de estrogênio durante os anos reprodutivos¹⁹. Nesse seguimento, faz-se importante levantar alguns dos riscos conhecidos para câncer de mama: o uso de terapia de reposição hormonal e os fatores relacionados à exposição ao estrogênio, como idade precoce na menarca, nuliparidade e menopausa tardia^{17,21}.

Dessa forma, é importante pontuar a ação desse hormônio pode desencadear a proliferação do tecido mamário, favorecendo a progressão da proliferação normal para hiperplásica ou neoplásica, além de seus metabólitos serem genotóxicos. A teoria mais aceita afirma que o estradiol (mais elevado em mulheres na pré-menopausa) estimula a proliferação, ocorrem então mutações conseqüentes de erros de replicação do material genético e os efeitos promocionais do estradiol mantêm o crescimento de células que abrigam mutações, levando à transformação neoplásica delas após um período de tempo²⁵.

O estresse psicológico é o mais recorrente e presente no processo de adoecimento das mulheres. Ele é associado à liberação do cortisol e ao aumento para o risco dos tumores

e explica-se pela sua ação na supressão da capacidade apoptótica, capacidade de reparo do DNA das células e supressão ou potencialização na imunidade¹⁹. Há indícios também de que o estresse psicológico suprime a imunidade a partir da redução de interleucinas, especialmente a interleucina-2 (IL-2) e interleucina-6 (IL-6), além de diminuir a produção de anticorpos, macrófagos, monócitos e inibir a atividade das células *natural killer*^{16,19}.

O estresse tem associação com a atividade imunológica no microambiente tumoral, havendo uma interlocução entre esses componentes e os efeitos do estresse nas células hospedeiras, que parecem ser críticos para muitas vias envolvidas na progressão do tumor^{16,18,20,22}. Assim, as respostas aos fatores estressores do ponto de vista microbiológico podem modular a atividade de componentes do microambiente tumoral, incluindo promoção do crescimento de células tumorais, migração e capacidade invasiva e estimulação da angiogênese e interferir na função imunológica, conforme já apontado, perfis de produção de citocinas e tráfego celular²².

Nesse sentido, há uma confirmação de que ativação do eixo HHA, desregulação do sistema nervoso simpático (SNS), inflamação e diminuição da imunidade celular são alguns dos processos considerados que interligam o estresse com o câncer e conferem um fundamento biológico plausível no processo de carcinogênese.

Alguns estudos afirmam a relação entre os fatores estressores durante a vida e o desenvolvimento de neoplasias malignas nas mulheres e inferem a necessidade de mais análises confirmatórias dessa relação^{9,14,16-18}. Ademais, as pesquisas epidemiológicas associam o maior risco de câncer de mama em mulheres aos fatores estressores ao longo da vida^{15,19-21}. Já a análise de Schoemaker et al. negou a influência do estresse no risco de desenvolvimento dessa doença²⁴. Na pesquisa de Amaro et al. não foi observada diretamente uma relação afirmativa ou negativa de estressores-câncer, porém o estudo relacionou os eventos celulares que ocorrem durante o estresse com a tumorigênese, estabelecendo uma suposição do aumento da incidência do câncer de mama em mulheres em eventos estressores²².

Dessa forma, todos os estudos já verificaram a importância de investigar as associações entre os fatores biocomportamentais, o microambiente tumoral e as atividades neuroendócrinas que coordenam o estresse.

A VIVÊNCIA DE FATORES ESTRESSORES COMO RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM MULHERES

Os resultados mostraram que, embora não haja uma confirmação direta que aponte os eventos estressores como raiz causal principal para o desenvolvimento de neoplasias malignas, é possível associar o grande poder de influência na progressão patológica da doença,

sendo os fatores estressores mais apontados os que integram a área familiar e relacionamentos, os advindos de traumas como perda de entes queridos e abusos/violências (físicos, verbais, etc.), a ocorrência de doenças emocionais e físicas e o fator de sobrecarga de trabalho.

Os fatores estressores psicológicos foram identificados com maior frequência nesta revisão, nove estudos abordaram direta ou indiretamente e são gerados a partir de componentes cognitivos, de caráter emocional, tais como situações pressionantes ou tensas, ansiedade, medos, inseguranças dentre outras emoções de cunho intenso que também foram abordadas^{9,14,16}.

Mulheres que tiveram maior número de eventos de vida estressantes e baixo apoio social tendem a ter um risco maior de desenvolver o câncer de mama^{9,14-15}. Enquanto um apoio adequado provoca efeitos no sistema imune e aumenta a capacidade de enfrentamento¹⁶. Além disso, como o indivíduo percebe e qual estratégia de enfrentamento adotada são relativizadores desse processo, à exemplo tem-se que mulheres com condições de vida independentes e relações equilibradas têm mais sucesso no enfrentamento do estresse e doenças¹⁴. Dessa forma, é percebido que as mulheres demonstram maior vivência de estressores e destaca-se que a rede social pode funcionar tanto como um mecanismo de enfrentamento como também um estressor.

Isso também é evidente no sentido de que o vínculo parental não ideal e relações sentimentais, relações conflituosas com familiares podem estar associadas na progressão do câncer, de modo que esta moderação se dá a partir das vias psicofisiológicas do estresse e pode influenciar as respostas inflamatórias e imunossupressão do sistema imunológico^{9,14}.

Os estressores relacionados à perda, como morte de entes queridos^{16,18}, pais^{15,19-21} e cônjuge^{15,24} foram apontados como fatores estressores importante e considerado como influentes o risco do câncer, com exceção de um estudo que embora reconheceu contribuição para o estresse não associou ao risco câncer²⁴.

Nesse sentido, o processo de perda pode ser interpretado como uma adaptação permeada de emoções intensas e sofrimento¹⁴ além de provocar alterações fisiológicas favoráveis ao estresse, como liberação de catecolaminas e supressão das células imunológicas¹⁶. Dessa forma, sentimentos como solidão, angústia, dentre outros, geram desequilíbrio emocional e psicológico que afetam o organismo fisiologicamente e provoca o estresse.

Logo, os eventos interpessoais prevalecem afetando negativamente as mulheres. Elas também são mais sensíveis a efeitos depressogênicos decorrentes de relações interpessoais próximas¹⁴. Desse modo, embora ainda haja muitas incertezas, as investigações apontam evidências que se inclinam para uma relação positiva de que os fatores psicossociais geradores de estresse podem ser fatores de risco para alguns tipos de câncer.

Outra observação do ponto de vista social, homens e mulheres desempenham diferentes papéis de gênero na sociedade, nesse sentido corresponder às expectativas sociais pode causar diferentes respostas subjetivas e emocionais interpretadas como estressores, afetando a saúde⁹. Dito isso, é esclarecido que em comparação aos homens, as mulheres estão sujeitas as exposições constantes ao estresse e aos adoecimentos subjetivos.

No trabalho remunerado, as mulheres tendem a desenvolver maior risco de estresse ocupacional, principalmente se houver também o trabalho doméstico, resultando, portanto, em uma dupla jornada, o que provoca uma somatização em contexto com a dinâmica do dia a dia das mulheres e, conseqüentemente, aumenta o nível de estresse. Além disso, mulheres em situação econômica desfavorável também apresentam nível de estresse elevado¹⁴.

Outro evento estressor levantado foram os traumas durante a infância (dentre eles a violência, de diversas naturezas e fases da vida. Vivenciar experiências de maus-tratos e violência durante a infância geram impactos negativos no crescimento e desenvolvimento das mulheres^{14-15,21,24}, principalmente, no que diz respeito aos relacionamentos interpessoais, confiança e saúde mental, que podem se perpetuar por toda a vida adulta¹⁴. Nesse sentido, embora Yildirim et al. apontem que eventos traumáticos na infância são inconclusivos no que tange o aumento de risco para o câncer²¹, em concordância com Farago et al. reconhece que crianças que vivenciam situações estressoras tendem a apresentar maior dificuldade no processo adaptativo frente aos efeitos psicológicos e fisiológicos do estresse, provocando impactos a longo prazo^{14,21}.

Além disso, a cada três mulheres uma já foi vítima de violência física ou sexual²⁶. Essa violência, majoritariamente praticada por homens, está relacionada à hierarquia de gênero que respalda ilusoriamente o poder de controle do homem sobre a mulher, a partir da construção social que legitima essa violência para manter a estrutura dos papéis sociais de submissão da mulher. Em consequência, a mulher tende a desenvolver diversos traumas e adoecimentos como depressão, ansiedade, abuso de substâncias e transtorno de estresse pós-traumático¹⁴.

Desse modo, a resposta do corpo ao estresse pode também estar associada aos transtornos psicossomáticos e psiquiátricos^{14,21}. O estilo de vida também é relevante porque a vivência do estresse pode fazer com que a pessoa adote meios de fuga que geralmente são prejudiciais à saúde, como ingestão exagerada de álcool e/ou alimentos, falta de atividade física^{14,16}. Ademais, o estresse crônico provoca alteração na absorção de lipídio e contribui para o sobrepeso, fator de risco para muitas doenças crônicas¹⁸. Assim, todas essas condições são contribuintes para a identificação do adoecimento como fator estressor que aumenta o risco do câncer^{15-16,19-20}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos fisiológicos e microbiológicos propõem uma relação mais clara em comparação às pesquisas epidemiológicas sobre o estresse e o câncer em mulheres, mais especificamente o de mama. As evidências epidemiológicas são mais difíceis de convergir para um resultado concreto, haja vista as variáveis particulares de cada estudo. Entretanto, essas pesquisas são fundamentais para identificar as áreas de associação mais sólidas. Já as análises laboratoriais concluem associação do estresse e câncer nas mulheres e isso demonstra ser consistente com os achados de estudos epidemiológicos que averiguam o efeito dos eventos da vida no risco de câncer, especificamente o de mama. Ressalta-se a necessidade de atentar-se para minimizar fatores estressores e prevenir doenças relacionadas ao estresse como primordial para a qualidade de vida das mulheres, tendo em vista a sobrecarga de funções que desempenham.

O câncer, além de considerado uma doença multifatorial, sofre influências externas que contribuem diretamente para o seu avanço. Reforça-se que as mulheres relataram quadros de estresse crônico associados aos fatores estressores diversos e a exposição a estes, por sua vez, tornam a paciente suscetível ao desenvolvimento e avanços de quadros neoplásicos malignos, sobretudo, o câncer de mama.

Apesar da rede de estudos que apontam a relação direta do efeito do estresse no organismo e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, conseqüentemente, o surgimento de quadros neoplásicos, o entendimento da cadeia de reações químicas e a resposta do metabolismo aos estímulos estressores ainda se apresentam de forma complexa, evidenciando a necessidade de mais estudos sobre a temática. Destarte, é evidente a importância de um acompanhamento precoce e ativo a saúde da mulher, assim como a realização de uma anamnese e coleta de dados efetiva, permitindo a detecção nos estágios iniciais da doença e a construção de intervenções diretas e eficazes.

COLABORADORES

1. Concepção do projeto, análise e interpretação dos dados: Aline de Jesus Garcia e Lorena Chaves Moreira.

2. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Aline de Jesus Garcia, Lorena Chaves Moreira, Deivison Julião Gonçalves e Letícia Cardoso Braz.

3. Revisão e/ou aprovação final da versão a ser publicada: Letícia Cardoso Braz.

4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Aline de Jesus Garcia, Lorena Chaves Moreira e Letícia Cardoso Braz.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Financiamento dos sistemas de saúde: o caminho para a cobertura universal. Genebra: OMS; 2010.
2. Fonseca NC, Gonçalves JC, Araujo GS. Influência do estresse sobre o sistema imunológico. Brasília (DF): Faculdades Promove; 2015.
3. Leite FP, Cruz BAS, Bernuci MP, Yamaguchi MU. Análise cienciométrica sobre a relação da vivência de eventos de vida produtores de estresse e desenvolvimento de câncer. *Cinergis*. 2016;17(3):257-62.
4. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
5. Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer? [Internet]. Brasília (DF): Inca; 2019. [citado em 2022 maio 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.
6. Instituto Nacional do Câncer. O que causa o câncer? [Internet]. Brasília (DF): Inca; 2018. [citado em 2022 maio 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-cancer>.
7. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – Câncer [Internet]. Brasília (DF): Opas; 2018. [citado em 2022 maio 20]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>.
8. Sadir MA, Bignotto MM, Lipp MEN. Stress e qualidade de vida: influência de algumas variáveis pessoais. *Paidéia*. 2010;20(45):73-81.
9. Neme CMB, Lipp MEN. Estresse psicológico e enfrentamento em mulheres com e sem câncer. *Psic: Teor Pesq*. 2010;26(3):475-83.
10. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *Leading Glob Nurs Res*. 2005;52(5):546-53.
11. Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4a ed. São Paulo (SP): Atlas; 2002.
12. Minayo MC, Deslandes SF, Gomes R. Pesquisa Social: Teoria, método e criatividade. 34a ed. Petrópolis (RJ): Vozes; 2016.
13. Minayo MC. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 10a ed. São Paulo (SP): Hucitec; 2007.
14. Farago PM, Ferreira DB, Reis RPJP, Gomes IP, Reis PE. My life before breast cancer: report of emotional stress. *Rev Enferm UFPE*. 2010;4(3):1432-440.
15. Kruk, J. Self-reported psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study. *Intern J Biol Stress*. 2011;15(2):162-71.
16. Amorim MAP, Siqueira KZ. Relação entre vivência de fatores estressantes e surgimento de câncer de mama. *Psicol Argum*. 2014;32(79):143-53.

17. Lizama N, Rogers P, Thomson A, Slevin T, Fritschi L, Saunders C, Heyworth J. Women's beliefs about breast cancer causation in a breast cancer case-control study. *Psycho-Oncol.* 2015;25(1):36-42.
18. Cormanique TF, Almeida LEDF, Rech CA, Rech D, Herrera ACSA, Panis, C. Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer. *Einstein.* 2015;13(3):352-6.
19. Fischer A, Ziogas A, Anton-Culver H. Negative Valence Life Events Promote Breast Cancer Development. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(4):1-23.
20. Fischer A, Ziogas A, Anton-Culver H. Perception matters: stressful life events increase breast cancer risk. *J Psychosomatic Res.* 2018;110:46-53.
21. Yildirim NK, Özkan M, İlgün AS, Sarsenov D, Alço G, Aktepe F, Kalyoncu N, İzci F, Selamoğlu D, Ordu Ç. Possible role of stress, coping strategies, and life style in the development of breast cancer. *Int J Psychiatry Med.* 2018;53(3):207-20.
22. Amaro F, Silva D, Reguengo H, Oliveira JC, Quintas C, Vale N, Gonçalves J, Fresco P. β -Adrenoceptor Activation in Breast MCF-10A Cells Induces a Pattern of Catecholamine Production Similar to that of Tumorigenic MCF-7 Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1-34.
23. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-1151.
24. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB, Griffin J, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):1-22.
25. Yue W, Yager JD, Wang JP, Jupe ER, Santen RJ. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids.* 2013;78(2):161-170.
26. World Health Organization. Violence against women [Internet]. Geneva: WHO; 2017. [citado em 2022 maio 20]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/violence-against-women>.

Recebido: 28.05.2022. Aprovado: 07.02.2023. Publicado: 28.2.2023.