

Centro Universitário de Patos
 Curso de Medicina
 v. 5, n. 4, Out-Dez 2020, p. 01-09.
 ISSN: 2448-1394



CÂNCER DE MAMA E DEPRESSÃO: ASPECTOS PSICOBIOLOGICOS E SUAS INTERAÇÕES

PSYCHOBIOLOGICAL FINDINGS IN BREAST CANCER PATIENTS

Tayná de Araújo Dantas

Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba - Brasil
dantastaynah@gmail.com

Lúcia Patrícia Bezerra Gomes da Silva

Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba - Brasil
luciasilva@fiponline.edu.br

RESUMO

Objetivo: Correlacionar os achados psicológicos, depressivos, apresentados pelas pacientes acometidas por câncer de mama e a relevância do manejo clínico associado para ambas afecções.

Métodos: Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, a partir de busca na base de dado Pubmed. Foram selecionados 14 artigos, publicados entre 2008 e 2019.

Resultados: A análise dos dados obtidos nos diversos estudos revelam que o diagnóstico de câncer de mama e o cumprimento do protocolo terapêutico é uma condição de estresse severa que culmina no desenvolvimento de disfunções psicológicas como ansiedade e depressão. Essas condições psicológicas estão atreladas a produção de fatores como neurotransmissores, hormônios e citocinas que favorecem a progressão tumoral.

Conclusões: O manejo clínico-terapêutico dessas condições psicológicas, em todas as fases do tratamento, são estratégias que propiciam ao paciente condições de enfrentamento da doença, adesão à terapêutica e perspectiva de bom prognóstico. Os aspectos moleculares que subsidiam as interações psicológicas e oncológicas, têm sido amplamente estudados.

Palavras-chave: Cancer de Mama. Psicobiologia. Depressão;

ABSTRACT

Objective: To correlate the psychological findings presented by patients affected by breast cancer and the relevance of the associated clinical management of these conditions.

Methods: This is an integrative review research, based on a search in the Pubmed data database. Fourteen articles were selected, published between 2008 and 2019.

Results: The analysis of the data obtained in the various studies reveal that the diagnosis of breast cancer and compliance with the therapeutic protocol is a condition of severe stress that culminates in the development of psychological dysfunctions such as anxiety and depression. These psychological conditions are linked to the production of factors such as neurotransmitters, hormones and cytokines that favor tumor progression.

Conclusions: The clinical-therapeutic management of these psychological conditions, in all phases of treatment, are strategies that provide the patient with conditions to cope with the disease, adherence to therapy and a prospect of good prognosis. The molecular aspects that support psychological and oncological interactions have been widely studied.

Keywords: Breast Cancer. Psychobiology. Depression.

INTRODUÇÃO

É estimado que entre as causas globais de óbitos, o câncer ocupe a segunda posição,¹ Tendo altas taxas globais com 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos em 2018.² Entre as neoplasias de alta incidência têm-se os cânceres de pulmão, mama, colorretal e próstata. A maior parte da prevalência e morbidade causada por câncer é suportada devido a falta de diagnóstico precoce e acesso limitado ao tratamento.¹

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres. Nas últimas décadas, o manejo dos pacientes portadores de tal comorbidade tem se alterado drasticamente possibilitando uma melhora em sua sobrevida.³ Estudos de acompanhamento demonstram que após o diagnóstico e subsequente tratamento, mulheres portadoras de tal patologia apresentam um elevado índice relacionado a problemas de saúde mental, além de físico, afetando assim sua qualidade de vida.⁴ Pode haver alterações devido combinações de quimioterapias, dosagens e duração dos tratamentos, além de fatores individuais como idade, comorbidade, falta de apoio social e estratégias de enfrentamento.⁵

Doenças mentais que afetam o humor e distúrbios psicoafetivos são muitas vezes não diagnosticadas passando despercebidas após um diagnóstico de câncer, podendo estar associadas com o aumento da mortalidade se não forem abordadas adequadamente.⁶

A depressão pode levar a prejuízo na cognição, regulação emocional, memória, função motora, motivação e sintomas neurovegetativos, podendo levar também a incapacidade grave. Subjacente aos efeitos primários a depressão, pode acarretar uma maior probabilidade de desenvolver doenças médicas crônicas, além de que pacientes deprimidos apresentam uma menor probabilidade de cumprir o tratamento médico.¹

Apesar de inúmeras pesquisas no que diz respeito às neurociências nas últimas décadas, a neurobiologia da depressão ainda não se faz totalmente elucidada. Pesquisas anteriores demonstram a participação de vários mecanismos envolvendo a neurobiologia da depressão, tais como, sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos e glutamatérgicos, com aumento da inflamação, anormalidades no eixo HPA, alterações vasculares e diminuição da neurogênese e neuroplasticidade. Porém, esses achados mostram-se divergentes entre os pacientes sendo o direcionamento da terapêutica parcialmente explorado.⁷

Tendo em vista que o tumor é uma unidade dependente de seu microambiente, com interações a células adjacentes e sistemas neuroendócrinos no organismo, sugere-se que os mecanismos neuroendócrinos apresentam um papel essencial no desenvolvimento e progressão de cânceres humanos regulando a migração, invasão e

metástase, bem como interferindo no prognóstico dessa doença.^{8,9}

METODOLOGIA

O estudo trata-se de revisão integrativa da literatura, que compreende seis etapas bem delimitadas: a delimitação do tema; definição de critérios para inclusão e exclusão de estudos; a categorização de estudos; avaliação dos estudos selecionados para análise; interpretação dos resultados; apresentação da revisão.

Com base nessas etapas, inicialmente foi definido o tema, Câncer de Mama e Depressão: Aspectos Psicobiológicos e suas Interações, onde foram selecionados os estudos nas bases periódicas PUBMED, utilizando os descritores "breast cancer. psychobiology. Depression". Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos disponíveis com texto completo em inglês, compreendidos no intervalo de 2008 e 2019 relacionados diretamente com a pesquisa. A coleta de dados foi feita através da leitura dos estudos, selecionando os dados de interesse, que foram discutidos e analisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 60 artigos nas bases de dados Pubmed, após análise criteriosa durante a leitura dos trabalhos foram eliminados 46, resultando em 14 publicações que atenderam plenamente aos critérios de inclusão.

A Tabela 1 apresenta os dados observados nos principais estudos selecionados, tais como autores, ano de publicação, título do trabalho, objetivos e resultados interessantes.

Tabela 1: Sistematização dos artigos analisados considerando as variáveis: autores, ano, título, objetivo e principais resultados.

Ano	Título	Objetivo	Resultados
2019	Depression in breast cancer patients ¹⁰	Determinar o grau de depressão em pacientes com câncer de mama na enfermaria de oncologia do Hospital Clínico da Universidade de Niš e sua correlação com o estado civil, idade, nível de escolaridade, status econômico e número de ciclo de tratamentos.	A presença de sintomas depressivos de diferente intensidade foi mostrada em 76% dos entrevistados.
2019	Social support as a moderator in the relationship between intrusive thoughts and anxiety among Spanish-speaking Latinas with breast cancer ¹¹	Avaliar os efeitos moderadores de várias dimensões do suporte social nas associações entre pensamentos intrusivos e sofrimento psicológico entre as sobreviventes de câncer de mama latinas	Pensamentos invasivos foram associados a sintomas de depressão e principalmente, ansiedade entre as mulheres que relatam apoio menos tangível e afetuoso do que aquelas com níveis mais altos desses tipos de apoio.
2019	Parallel and serial mediation analysis between pain, anxiety, depression, fatigue and nausea, vomiting and	Fornecer evidências sobre a co-ocorrência e inter-relações entre dor, ansiedade, depressão e fadiga em pacientes com mama e próstata câncer .	A análise da correlação entre dor e qualidade de vida dos pacientes está diretamente atrelada a níveis mais altos de ansiedade, fadiga e depressão

	retching within a randomised controlled trial in patients with breast and prostate cancer ¹²		
2019	A randomized trial of interpersonal psychotherapy, problem solving therapy, and supportive therapy for major depressive disorder in women with breast cancer ¹³	Comparar os resultados de três terapias baseadas em evidências de 12 semanas no tratamento do transtorno depressivo em mulheres com câncer de mama	As três breves psicoterapias mostraram melhorias semelhantes, conforme a escala de depressão de Hamilton (HAM-D), correlacionando com prazer e satisfação de qualidade de vida.
2018	The effect of relaxation techniques on edema, anxiety and depression in post-mastectomy lymphedema patients undergoing comprehensive decongestive therapy: A clinical trial ¹⁴	Avaliar os efeitos das técnicas de relaxamento no nível de edema, ansiedade e depressão em mulheres submetidas à terapia descongostiva abrangente (CDT)	Os escores de edema, ansiedade e depressão foram de 63,6%, 54,1% e 65,5% no grupo de relaxamento e terapia descongostiva abrangente (RCDT) e 60,7%, 31,4% e 35,2% no grupo CDT. Houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de redução na pontuação da depressão e ansiedade ao longo do estudo.
2017	Effect of therapeutic care for treating fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy ¹⁵	Avaliar o efeito do tratamento terapêutico (CT) para fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico	A intervenção com CT mostrou maior eficácia que o TC simulado na diminuição do escore da IMF após a semana 6 (P <0,05) e a semana 12 (P <0,01) de tratamento. Diferenças significativas também foram encontradas no HADS e PSQI entre os 2 grupos após 12 semanas de tratamento (P <0,01)
2018	A Psychological Intervention Program for Patients with Breast Cancer under Chemotherapy and at a High Risk of Depression: a Randomized Clinical Trial ¹⁶	Desenvolver um programa de intervenção psicológica e avaliar seus efeitos sobre sofrimento psíquico e qualidade de vida em pacientes com câncer de mama em quimioterapia e com alto risco de depressão	Comparado com o grupo controle, o grupo de intervenção relatou distúrbios de humor, ansiedade e depressão significativamente mais baixos e mostrou um melhor estado de saúde global e funções físicas, de papel e emocionais. Eles também relataram menos sintomas como fadiga, náusea / vômito, dor e insônia
2016	Postsurgical Depressive Symptoms and Proinflammatory Cytokine Elevations in Women Undergoing Primary Treatment for Breast Cancer ¹⁷	Examinar as relações entre sintomas depressivos e inflamação em mulheres com câncer de mama em estágio inicial antes de iniciar o tratamento adjuvante.	Trinta e seis (40%) dos 89 pacientes apresentaram níveis elevados de sintomas depressivos e, em modelos ajustados, apresentaram níveis marginalmente mais altos das citocinas (IL-1 β e IL-6) e níveis significativamente mais altos de TNF do que mulheres com sintomas depressivos baixos
2016	Pretreatment Depression Severity in Breast Cancer Patients and Its Relation to Treatment Response to Behavior Therapy ¹⁸	Examinar os correlatos da gravidade da depressão e sua relação com a resposta ao tratamento	A gravidade da depressão não estava relacionada à remissão do tratamento, mas foi um moderador significativo da resposta ao tratamento no pós-tratamento e no seguimento de 12 meses; indivíduos com maior gravidade da depressão foram mais responsivos à terapia.
2008	Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter ¹⁹	Investigar os mecanismos moleculares responsáveis pelo menor risco de câncer em pacientes esquizofrênicos	Resultados sugerem que a modulação do sistema dopaminérgico pode contribuir para a terapia do câncer.
2008	Dopamine increases the efficacy of anticancer drugs in breast and colon cancer preclinical models ²⁰	Como o neurotransmissor dopamina inibe a angiogênese induzida pelo fator de permeabilidade vascular / fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e como agentes anti-VEGF agem sinergicamente com drogas	A dopamina, em combinação com drogas anticâncer, inibiu significativamente o crescimento tumoral e aumentou a vida útil quando comparada ao tratamento com dopamina ou drogas anticâncer isoladamente. A dopamina não teve

		anticâncer, investigamos se a dopamina pode aumentar a eficácia desses medicamentos.	efeitos diretos no crescimento e sobrevivência das células tumorais. A ação antiangiogênica da dopamina foi mediada pela inibição da proliferação e migração de células endoteliais do tumor através da supressão do receptor-VEGF-2, proteína quinase ativada por mitogênio e fosforilação da adesão focal quinase.
2020	Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32kDa (DARPP-32), protein phosphatase-1 and cyclin-dependent kinase 5 expression in ovarian cancer ²¹	Avaliar papel para DARPP-32 e suas vias de sinalização associadas no câncer de ovário.	Dados sugestivos para um papel da DARPP-32 e quinases de sinalização associadas como marcadores de prognóstico com utilidade clínica no câncer de ovário.
2017	Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression: Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. European Neuropsychopharmacology ²²	Investigar a relação entre D _{2/3} disponibilidade de receptor e medidas basais de gravidade da depressão, ansiedade, anedonia e mecanismos cognitivos e farmacológicos de resposta ao tratamento.	Com resultados que a disponibilidade anormalmente alta do receptor D 2/3 no estriado ventral de pacientes com TDM, que parece estar associado a sintomas de ansiedade comórbidos e falta de resposta aos antidepressivos.
2019	Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder ²³	Avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo da cariprazina usada em conjunto com terapia antidepressiva em pacientes adultos com MDD	Os resultados sugerem que a cariprazina foi geralmente segura e bem tolerada como terapia adjuvante para tratar TDM.
2017	Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer ²⁴	Determinar a eficácia de uma intervenção de redução do estresse baseada na atenção plena (MBSR) para transtornos de humor em mulheres com câncer de mama.	Mulheres no grupo MBSR experimentaram melhorias significativas nos escores de depressão, sofrimento, carga de sintomas e saúde mental também foram observadas. MBSR também levou a um efeito benéfico sobre a função imunológica

Fonte: Dados obtidos das publicações estudadas, sendo todas de origem no PubMed.

Todas as pesquisas selecionadas demonstram a associação entre níveis elevados de depressão e câncer de mama, com associação a diminuição da qualidade de vida, piora no estado de saúde e aumento da mortalidade.^{25, 26, 27} Esses achados corroboram com estudos prévios que indicavam que alguns neurotransmissores, como a epinefrina e noradrenalina, podem modelar diretamente inúmeros mecanismos relacionados ao desenvolvimento e progressão do tumor, em decorrência da indução do estresse.²⁸ Demonstrou-se que a ativação do receptor β adrenérgico aumenta a incidência da formação de metástase entre os subtipos de câncer de mama, pulmão e cólon.^{29, 30, 31} Além de acelerar o desenvolvimento de tumores mamários.^{32, 33} Conversando com dados obtidos que demonstram o papel de receptores dopaminérgicos no estado depressivo, assim como seu papel na terapêutica antidepressiva^{22, 23}. Tornando evidente a importância de um acompanhamento psicológico durante e após tratamento oncológico²⁴.

Com efeitos opostos aos dos neurotransmissores, noradrenalina e epinefrina, a dopamina, exerce efeitos antagônicos no crescimento celular, em células normais e

neoplásicas, promovendo a proliferação de células não mutadas, mas com resultado antiproliferativos nas células cancerígenas³⁴, conforme resultados obtidos no estudo.¹⁹ Estes achados antiproliferativos da dopamina podem estar atrelados ao mecanismo de supressão da secreção da prolactina, que atua como fator de crescimento para células cancerígenas. Portanto, a inibição da dopamina pode acarretar o aumento do tumor pela elevação dos níveis de prolactina, como proposto no câncer de mama.³⁵

Todos os achados neuroendócrinos supracitados são endossados pelo estudo³², que demonstrou os efeitos positivos da massoterapia frente a diversas desordens como dor, depressão, câncer de mama, envelhecimento e estresse, demonstrando que a atividade de relaxamento diminuiu os níveis de cortisol e aumentou os níveis de serotonina e dopamina. Corroborando os resultados obtidos em¹⁰⁻²⁰.

A serotonina, por sua vez, atua como um regulador fisiológico da lactação e involução das glândulas mamárias, controlando o crescimento e morte celular. A desregulação deste sistema homeostático, pode ser um fator estimulante ao início do câncer de mama, informação fundamentada pela análise de que níveis elevados de transcrição e tradução da proteína/receptor do triptofano-hidroxilase 1 (TPH1), caracterizados pela expressão ectópica de algumas isoformas e supressão de outras, resultando na ineficiente regulação pela serotonina nas células mamárias cancerígenas, promovendo resistência a apoptose serotonina e indução da proliferação celular.³⁷

Esses estudos ainda incipientes, demonstram que as condições emocionais interferem diretamente nos mecanismos indutores da carcinogênese, justificando a necessidade de estudos amplos, especialmente no que tange aos aspectos moleculares, possibilitando que abordagens psicológicas e holísticas sejam utilizadas como terapia coadjuvante para o tratamento oncológico, possibilitando que a dor, a ansiedade e a depressão sejam atenuadas, bem como seja identificado novos alvos terapêuticos.

CONCLUSÕES

Os efeitos citopatológicos de uma neoplasia a um paciente em tratamentos oncológicos provoca inúmeros desconfortos emocionais de modo que o surgimento de doenças mentais pode ser um notável interferente a terapêutica, levando a necessidade de mais pesquisas e compreensão na área. Dados mostram que a depressão é uma das comorbidades relacionadas a pacientes oncológicos mais frequentes afetando sua resposta a terapêutica e aos efeitos colaterais da mesmos, modificando sua qualidade de vida. Tendo em vista, os dados estudados é de vital importância o desdobramento desta área de pesquisa, de modo garantir um maior apoio ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Who. Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso 16 de maio. 2020.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, e Jemal A. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394-424.
3. Danckert B, Ferlay J, Engholm G, Hansen HL, Johannesen T.B, Khan S et al. NORDCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, version 8.2. Danish Cancer Society. 2019.
4. Boyes A.W, Girgis A, Zucca AC e Lecathelinais C. Anxiety and depression among long-term survivors of cancer in Australia: results of a population-based survey. *Medical Journal of Australia*. 2009; 190: S94-S98.
5. Miaskowski, C, Cooper BA, Melisko M, Chen LM, Mastick J, West C et al. Disease and treatment characteristics do not predict symptom occurrence profiles in oncology outpatients receiving chemotherapy. *Cancer*. 2014; 120 (15): 2371-2378.
6. Kanani R, Davies EA, Hanchett N e Jack RH. The association of mood disorders with breast cancer survival: an investigation of linked cancer registration and hospital admission data for South East England. *Psycho-Oncology*. 2016; 25 (1): 19-27.
7. Dean J e Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*. 2017; 27:101-111.
8. Palm D, Lang K, Niggemann B, Drell IV T L, Masur K, Zaenker K.S e Entschladen F. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by β -blockers. *International journal of cancer*. 2006; 118(11): 2744-2749.
9. Schüller, U., Heine, V. M., Mao, J., Kho, A. T., Dillon, A. K., Han, Y. G et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. *Cancer cell*. 2008; 14(2):123-134.
10. Cvetković, J e Nenadović M. Depression in breast cancer patients. *Psychiatry research*. 2016; 240:343-347.
11. Escalera C, Santoyo-Olsson J, Stewart A.L, Ortiz C e Nápoles A. M. Social support as a moderator in the relationship between intrusive thoughts and anxiety among Spanish-speaking Latinas with breast cancer. *Psycho-oncology*. 2019; 28(9):1819-1828.
12. Charalambous A, Giannakopoulou M, Bozas E e Paikousis L. Parallel and serial mediation analysis between pain, anxiety, depression, fatigue and nausea, vomiting and retching within a randomised controlled trial in patients with breast and prostate cancer. *BMJ*. 2019; 9 (1): e026809.
13. Blanco C, Markowitz JC, Hellerstein DJ, Nezu AM, Wall M, Olfson M e Okuda, M. A randomized trial of interpersonal psychotherapy, problem solving therapy, and supportive therapy for major depressive disorder in women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 173 (2):353-364.
14. Abbasi B, Mirzakhany N, Oshnari LA, Irani A, Hosseinzadeh S, Tabatabaei SM e Haghighat S. The effect of relaxation techniques on edema, anxiety and depression in post-mastectomy lymphedema patients undergoing comprehensive decongestive therapy: A clinical trial. *PloS one*. 2018; 13 (1): e0190231.
15. Zhang B, Dong JN, Sun P, Feng C e Liu YC. Effect of therapeutic care for treating fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Medicine*. 2017; 96(33).
16. Kim YH., Choi KS, Han K, Kim HW. A psychological intervention programme for patients with breast cancer under chemotherapy and at a high risk of depression: A randomised clinical trial. *Journal of clinical nursing*. 2018; 27 (3-4) : 572-581, 2018.
17. Bouchard L, Antoni MH, Blomberg BB, Stagl JM, Gudenkauf LM, Jutagir DR et al. Post-Surgical Depressive Symptoms and Pro-Inflammatory Cytokine Elevations in Women Undergoing Primary Treatment for Breast Cancer. *Psychosomatic medicine*. 2016; 78(1):26.

18. Hopko, DR, Clark CG, Cannity K, e Bell JL. Pretreatment depression severity in breast cancer patients and its relation to treatment response to behavior therapy. *Health Psychology*. 2016; 35 (1):10.
19. Asada M, Ebihara S, Numachi Y, Okazaki T, Yamanda S, Ikeda, K e Arai H. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *International journal of cancer*. 2008; 123(3): 511-518.
20. Sarkar C, Chakroborty D, Chowdhury UR, Dasgupta PS e Basu, S. Dopamine increases the efficacy of anticancer drugs in breast and colon cancer preclinical models. *Clinical Cancer Research*. 2008; 14(8): 2502-2510.
21. Martin SG, Zhang S, Yang S, Saidy B, Deen S e Storr, S. J. Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32kDa (DARPP-32), protein phosphatase-1 and cyclin-dependent kinase 5 expression in ovarian cancer. . *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.2020; 24(16): 9165-9175.
22. Peciña M, Sikora M, Avery ET, Heffernan J, Peciña S, Mickey B J et al. Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression: Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. *European Neuropsychopharmacology*.2017; 27(10), 977-986.
23. Vieta E, Earley WR, Burgess MV, Durgam S, Chen C, Zhong Y, et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder. *International clinical psychopharmacology*. 2019; 34(2), 76.
24. Kenne Sarenmalm E, Mårtensson LB, Andersson BA, Karlsson P e Bergh I. Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer. *Cancer medicine*. 2017; 6(5), 1108-1122.
25. Bower J. Sintomas comportamentais em pacientes com câncer de mama e sobreviventes. *J Clin Oncol*. 2008; 26 : 768-777.
26. Badger T. A, Braden CJ, Mishel MH e Longman A. Depression burden, psychological adjustment, and quality of life in women with breast cancer: patterns over time. *Research in nursing & health*.2004; 27(1): 19-28.
27. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt, KM, Neri E, Kraemer HC e Spiegel D. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of clinical oncology*. 20011; 29 (4):413.
28. Thaker P H, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C e Merritt W.M. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature medicine*.2006; 12(8):939-944.
29. Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC, Taylor AN e Gale, R. P. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain, behavior, and immunity*. 1991; 5(2):193-205.
30. Masur K, Niggemann B, Zanker KS, e Entschladen, F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by β -blockers. *Cancer research*. 2001; 61(7):2866-2869.
31. Melamed R, Rosenne E, Shakha K., Schwartz Y, Abudarham N e Ben-Eliyahu, S. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a β -adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain, behavior, and immunity*. 2005;19(2):114-126.
32. Badino GR, Novelli A, Girard C e Di Carlo F. Evidence for functional beta-adrenoceptor subtypes in CG-5 breast cancer cell. *Pharmacological research*. 1996; 33(4-5):255-260.
33. Marchetti B, Spinola PG, Pelletier G e Labrie F. A potential role for catecholamines in the development and progression of carcinogen-induced mammary tumors: hormonal control of β -adrenergic receptors and correlation with tumor growth. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*.1991; 38(3):307-320.
34. Ganguly S, Basu B, Shome S, Jadhav T Roy S, Majumdar, J e Basu, S. Dopamine, by acting through its D2 receptor, inhibits insulin-like growth factor-I (IGF-I)-induced gastric cancer cell proliferation via up-regulation of Krüppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation. *The American journal of pathology*.2010; 177(6):2701-2707.

35. Clevenger CV, Chang WP, Ngo W, Pasha TL, Montone KT e Tomaszewski, J. E. Expression of prolactin and prolactin receptor in human breast carcinoma. Evidence for an autocrine/paracrine loop. *The American journal of pathology*. 1995; 146(3):695.
36. Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, Schanberg S, Kuhn C. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. *Int J Neurosci*. 2005;115:1397–413.
37. Pai VP, Marshall AM, Hernandez LL, Buckley AR e Horseman, N D. Altered serotonin physiology in human breast cancers favors paradoxical growth and cell survival. *Breast cancer research*. 2009; 11(6): R81.
38. Stull MA, Pai V, Vomachka AJ, Marshall AM, Jacob GA e Horseman ND. Mammary gland homeostasis employs serotonergic regulation of epithelial tight junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(42):16708-16713.