

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

O efeito do tratamento com melatonina sobre a qualidade do sono e a influência do BDNF em pacientes com câncer de mama no primeiro ciclo de quimioterapia

Raquel Prado Thomaz

Porto Alegre
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

O efeito do tratamento com melatonina sobre a qualidade do sono e a influência do BDNF em pacientes com câncer de mama no primeiro ciclo de quimioterapia

Raquel Prado Thomaz

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Thomaz, Raquel Prado

O efeito do tratamento com melatonina sobre a qualidade do sono e a influência do BDNF em pacientes com câncer de mama no primeiro ciclo de quimioterapia / Raquel Prado Thomaz. -- 2019.

82 f.

Orientador: Prof. Wolnei Caumo M.D., PhD.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Melatonina. 2. Câncer de Mama. 3. Qualidade do sono. 4. BDNF . 5. Neuroplasticidade. I. Caumo M.D., PhD, Prof. Wolnei, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Roberto Goldim
(PPGCM-UFRGS)

Profa. Dra. Sheila Cristina Ouriques Martins
(PPGCM-UFRGS)

Dra Leticia Ramalho
(HCPA)

Dr Gilberto Braulio
(HCPA)

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo.”

Paulo Freire

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Wolnei Caumo pela excelente oportunidade de crescimento e aprendizado em mais esta etapa; e por ser um exemplo de competência e persistência na batalha pelo crescimento da pesquisa de qualidade no Brasil.

Ao Dr. Vinicius Souza dos Santos pelo incentivo desde o início desta jornada, pela orientação, pela paciência, por ser um exemplo de profissional e por ter se mostrado sempre disponível apoiando e auxiliando com a dissertação e o artigo em todas as etapas de confecção.

Ao Dr. Maxciel Zortea pela orientação na análise e interpretação dos dados e na submissão do artigo.

À Dra. Ana Cláudia de Souza que possibilitou que este trabalho existisse e sempre esteve a disposição para auxiliar.

Aos meus pais, Lilia Thomaz e Felicio Thomaz, que sempre me incentivaram mesmo de longe a trilhar meu próprio caminho e a alçar novos vãos sempre me lembrando do poder e da importância da educação.

Ao meu irmão, Tales Thomaz, que sempre torceu pelo meu sucesso e por ser um grande parceiro mesmo à distância.

Ao meu namorado, Bruno Luce, que sempre me apoiou e me incentivou em todos os momentos ao longo dessa caminhada, me dando forças para alcançar novas conquistas e sonhando junto comigo.

Aos amigos de longe e de perto que sempre me apoiaram. Anderson, Arthur, Eliezer, Fábio, Geraldo, Karen, Matheus, Tiago e Victor: vocês são minha família espalhada pelo mundo.

Ao Grupo de Pesquisa em Dor e Neuromodulação pela acolhida e pelos aprendizados.

As agências que financiaram essa pesquisa: CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio

Grande do Sul), FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) e à Farmácia Dermogral de Porto Alegre que viabilizaram a realização dessa pesquisa.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de aprendizado.

As pacientes que se voluntariaram para participar dessa pesquisa, pela dedicação e confiança pois sem elas essa pesquisa não teria existido. E obrigada aos pacientes por serem a motivação para seguirmos estudando e tentando nos aperfeiçoar a cada dia.

RESUMO

Introdução: A quimioterapia no câncer de mama traz efeitos adversos a curto e longo prazo como a fadiga, a dor e a disruptura no ritmo circadiano que consequentemente levam à piora na qualidade do sono e podem reduzir a qualidade de vida.

Objetivos: Comparar o uso da melatonina, antes e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama, com o placebo e seus efeitos na qualidade do sono, na qualidade de vida e nos níveis de dor. E verificar se o efeito da melatonina é influenciado pelo estado basal de neuroplasticidade avaliado pelo nível sérico do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Métodos: Foram selecionadas trinta e cinco mulheres, com idade entre 18 e 75 anos, randomizadas em dois grupos para receber 20mg de melatonina (n = 17) ou placebo (n = 18). O tratamento foi iniciado 3 dias antes da realização do primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante para câncer de mama e foi utilizado por um período total de 10 dias. As participantes foram avaliadas com os seguintes instrumentos: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), escala visual analógica para mensuração da dor (VAS), Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30). Ainda, foi dosado o nível sérico basal do BDNF.

Resultados: Através do método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE) demonstrou-se que o uso da melatonina trouxe melhora na qualidade do sono avaliada pelo PSQI, redução nos níveis de dor mensurados pelo VAS e melhora na qualidade de vida verificada pelo EORTC QLQ-C30. O BDNF da linha de base se relacionou significativamente apenas com as variações na qualidade do sono no grupo melatonina (B = 0,01; P <0,001) e não no grupo placebo (P = 0,726).

Conclusões: O uso da melatonina antes e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante para câncer de mama melhorou a qualidade do sono, reduziu os níveis de dor e teve uma tendência para um aumento na qualidade de vida. Evidenciou-se que níveis mais elevados de BDNF sérico basal foram associados a menores variações na melhoria da qualidade do sono obtidas com o uso de melatonina. Esse efeito dependente da neuroplasticidade indica que a melatonina pode ter um mecanismo de ação neuromodulatório.

Palavras-chave: Melatonina. Qualidade do sono. Dor. Qualidade de Vida. Câncer de Mama. BDNF. Neuroplasticidade.

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapy in breast cancer has short- and long-term side effects such as fatigue, pain and disruption of circadian rhythm that consequently leads to worsening sleep quality and may lead to reduced quality of life.

Objectives: To compare the use of melatonin pre- and during the first cycle of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients with placebo and its effects on sleep quality, quality of life and pain levels. In addition, evaluate if the effect of melatonin is influenced by the basal state of neuroplasticity assessed by the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum level.

Methods: Thirty-five women, aged 18 to 75 years, were selected and randomized into two groups to receive 20mg of melatonin (n = 17) or placebo (n = 18). Treatment begins 3 days before the first adjuvant chemotherapy cycle for breast cancer and was used for a total of 10 days. Participants were assessed with the following instruments: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Visual Analogue Scale (VAS) for pain measurement and European Organization for Cancer Research and Treatment Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). In addition, the baseline serum BDNF level was measured.

Results: Generalized Estimating Equations (GEE) models revealed that melatonin improved sleep quality assessed by PSQI, reduced pain levels assessed by VAS and improved quality of life measured by EORTC QLQ-C30. Baseline BDNF was significantly related only to variations in sleep quality in the melatonin group ($B = 0.01$; $P < 0.001$) and not in the placebo group ($P = 0.726$).

Conclusions: Use of melatonin before and during the first cycle of adjuvant breast cancer chemotherapy improved sleep quality, reduced pain levels and tended to improve quality of life. Higher baseline serum BDNF levels were found to be associated with lower variations in sleep quality improvement obtained with the use of melatonin. This neuroplasticity dependent effect indicates that melatonin may have a neuromodulatory mechanism of action.

Key Words: Melatonin. Sleep Quality. Pain. Quality of Life. Breast Cancer. BDNF. Neuroplasticity.

LISTA DE FIGURAS

Dissertação

Figura 1. Estratégia de Busca de Referências Bibliográficas.....	15
Figura 2. Efeito da exposição noturna à luz	27
Figura 3. Modelo Biopsicossocial de Alteração Circadiana e do Sono e Oncogênese Mamária.....	28
Figura 4. Via Biosintética da Melatonina.....	29
Figura 5. Múltiplos mecanismos experimentais propostos pelos quais a melatonina pode interferir no crescimento tumoral	33
Figura 6. Mecanismos do envolvimento do BDNF no Câncer de Mama	35
Figura 7. Mapa Conceitual do Estudo	36

Artigo

Figure 1. Flowchart of study according to CONSORT	52
Figure 2. Interaction effects between treatment group (melatonin and placebo) and time (pre and post-treatment) for Sleep Quality (2A), Quality of life (2B) and Pain levels (2C)	56
Figure 3. Scatterplot for the relation between Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (total score) and BDNF levels at baseline, for melatonin (3A) and placebo (3B) treatment groups	58

LISTA DE TABELAS

Dissertação

Quadro 1. Resumo das Principais Terapias Medicamentosas no Câncer de Mama18

Artigo

Table 1. Sample descriptive characteristics53

Table 2. Comparisons between melatonin and placebo from pre- to post-treatment on quality of life, sleep quality and pain levels55

Table 3. Parameters estimates of the generalized linear model for variations from baseline of sleep quality and pain levels between treatment groups and its interaction with baseline BDNF58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPC AMP cíclico *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*

BDNF *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ou em português: Fator Neurotrófico
Derivado do Cérebro

CMT-U229 *CellVosaurus cell line*

C-MYC Proto-oncogene

DNA *Deoxyribonucleic Acid* ou em português: ácido desoxirribonucleico

EMT Transição Epitélio Mesenquimal

EORTC QLQ-C30 *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* ou em português: Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer

ER Receptor de Estrogênio

ERBB2 ou HER2/neu *Human Epidermal growth factor Receptor 2* ou em português: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

ET-1 Endotelina-1

GPC3 *Glypican 3 Protein*

GPCR *G protein-coupled receptor* ou em português: Receptor Acoplado à Proteína G

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HER2/neu *Human Epidermal growth factor Receptor 2* ou ERBB2

IASP Associação Internacional para o Estudo da Dor

Kg Kilograma

KISS1 *Metastasis Suppressor (Protein Coding Gene)*

LAN Luz a noite

MCF-7 *Breast cancer cell line - Michigan Cancer Foundation-7*

mg Miligrama

MLT Melatonina

MMP-2 Metaloproteinase de Matriz

MMP-9 Metaloproteinase de Matriz

MT1 Receptor de melatonina 1

MT2 Receptor de melatonina 2

MTNR1A Polimorfismo genético do receptor da melatonina

MTNR1B Polimorfismo genético do receptor da melatonina

nM Nanomol

NR Receptores Nucleares
NREM *Non-rapid Eye Movement*
OMS Organização Mundial da Saúde
p53 / p73 proteína tumoral
p38 proteína cinase
PER2 *Period Circadian Protein Homolog 2*
POU4F2/Brn-3b *protein codin: POU domain Class 4 Transcription factor 2*
PR Receptor de Progesterona
PSQI *Pittsburgh Sleep Quality Index* ou em português: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
QV Qualidade de Vida
RAR α Receptor Ácido Retinóico
REM *Rapid Eye Movement*
RNA ácido ribonucleico
RXR α Receptor X Retinóico
SCN Núcleo Supraquiasmático
SERM Modulador seletivo do receptor estrogênico
SNC Sistema Nervoso Central
SNS Sistema Nervoso Simpático
TGF- β 1 Fator de Crescimento Transformador beta 1
TrkB Receptor Tropomiosina Quinase B
VAS *Visual Analogue Scale* ou em português: Escala Visual Analógica
VDR Receptor Nuclear de Vitamina D
VEGF Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	17
2.2 CÂNCER DE MAMA	18
2.2.1 EPIDEMIOLOGIA	18
2.2.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	19
2.2.3 EFEITOS NEGATIVOS ASSOCIADOS À QUIMIOTERAPIA E AO DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA DE MAMA	22
2.2.3.1 EFEITOS NO SONO	22
2.2.3.2 DOR	24
2.2.3.3 EFEITOS NA QUALIDADE DE VIDA	25
2.2.3.4 RUPTURA DO CICLO CIRCADIANO, ALTERAÇÕES DO SONO E ONCOGÊNESE..	26
2.3 MELATONINA.....	28
2.3.1 EFEITOS DA MELATONINA ALÉM DA CRONOBIOLOGIA.....	29
2.3.2 EFEITOS DA MELATONINA NA QUALIDADE DE SONO	34
2.4 BDNF E NEUROPLASTICIDADE	34
3. MAPA CONCEITUAL.....	36
4. JUSTIFICATIVA	36
5. OBJETIVOS	37
5.1 OBJETIVO GERAL.....	37
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
6. REFERENCIAL.....	37
7. ARTIGO	49
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	77
10. ANEXOS	78
10.1 PSQI	78
10.2 VAS - DOR	80
10.3 QUALIDADE DE VIDA – EORTC QLQ C-30	81

1. Introdução

O câncer de mama é uma das neoplasias mais prevalentes e uma das principais causas de morte entre mulheres no Brasil e no Mundo. Estima-se que em 2018 tenham sido diagnosticados 59.700 novos casos dessa neoplasia em mulheres brasileiras, ou seja, trata-se de uma relevante questão de saúde pública em nosso país (Cecilio et al., 2015).

O tratamento evoluiu nos últimos anos, contando com terapias específicas como a hormonioterapia e anticorpos monoclonais, que aumentaram tanto a sobrevida livre de doença como a sobrevida em geral (Mamounas, 2015). No entanto, os tratamentos oncológicos, principalmente a quimioterapia, ainda trazem inúmeras consequências a curto e longo prazo que podem comprometer a qualidade de vida das pacientes. Alguns dos efeitos adversos, advindos tanto da doença como do tratamento, são: náuseas, fadiga, dor, menopausa precoce, sintomas depressivos, problemas de sono, prejuízo cognitivo, ansiedade, medo de recorrência da doença, entre outros (Iioka et al., 2019; Janz et al., 2007; Tran et al., 2019; van der Steeg et al., 2004).

A partir do primeiro ciclo quimioterápico pode ocorrer uma ruptura no ritmo sono-vigília das pacientes com câncer de mama (Ancoli-Israel et al. 2014; Hansen 2014). As alterações do sono apresentam uma prevalência estimada de cerca de 20% na população adulta em geral e podem atingir uma prevalência de até 70% quando se considera a população portadora de câncer de mama (Savard et al., 2001; Fortner et al., 2002). Savard et al. (2001) demonstrou que 58% das pacientes avaliadas em seu estudo apresentavam sintomas relacionados a problemas de sono e que o câncer causou ou agravou essas alterações. Ademais, uma proporção significativa de pacientes com câncer de mama - entre 23% e 44% - apresentam queixas relacionadas ao sono mesmo anos após o diagnóstico e término do tratamento (Savard et al., 2001).

Recorrentemente os problemas de sono são subtratados na população portadora de neoplasia de mama, o que gera consequências como agravamento da dor crônica e piora da qualidade de vida (Liu et al. 2013; Fontes, Pereira, et al. 2017; Ancoli-Israel et al. 2014). Nesse contexto, busca-se avaliar a melatonina como uma terapia adjuvante a ser utilizada para minimizar os efeitos da quimioterapia (Li et al., 2017; Sanchez-Barcelo et al., 2012; Farhood et al., 2019). Além dos efeitos hormonais e da atuação no ciclo circadiano, acredita-se que a melatonina possua propriedades antinociceptivas, imunopotenciadoras e oncostáticas (Seely et al., 2012). Além disso, tem sido demonstrado que a melatonina pode aumentar a eficácia de alguns quimioterápicos,

portanto, seu uso como adjuvante no tratamento antineoplásico tem sido bastante explorado (Seely et al., 2012; Goradel et al., 2017; Wang et al., 2018; Hill et al., 2015; Menéndez-Menéndez et al., 2018).

Também, tem-se investigado o potencial papel neuromodulatório da melatonina e sua relação com o BDNF. A literatura tem demonstrado que o fator neurotrófico derivado do cérebro pode ser um importante marcador de resposta terapêutica: em pacientes com dor crônica devido à fibromialgia, o BDNF basal influenciou a resposta ao tratamento (Santos et al., 2018; de Zanette et al., 2014; Stefani et al., 2019). O mecanismo preciso pelo qual o BDNF está envolvido na sinalização de células cancerígenas e como ele afeta o microambiente no câncer de mama ainda precisa ser esclarecido. Ainda, as evidências sugerem que o tratamento com melatonina, em condições dolorosas como fibromialgia e endometriose, podem reduzir os níveis séricos de BDNF (Schwertner et al., 2013; de Zanette et al., 2014). Indicando, portanto, uma possível interação entre o BDNF e a melatonina, sugerindo o potencial neuromodulador dessa indolamina.

Diante dos potenciais benefícios da melatonina, nesse estudo testou-se a hipótese de que, em pacientes submetidas ao primeiro ciclo de tratamento quimioterápico adjuvante para câncer de mama, o uso de melatonina na dose de 20mg ao dia, por via oral, iniciado 3 dias previamente à realização da quimioterapia e mantido por 7 dias após, seria superior ao placebo nos seguintes desfechos: qualidade subjetiva do sono, qualidade de vida e dor. Ainda, buscou-se verificar se o efeito da melatonina nessa população é influenciado pelo estado basal de neuroplasticidade avaliado pela dosagem sérica do fator neurotrófico derivado do cérebro.

2. Revisão da Literatura

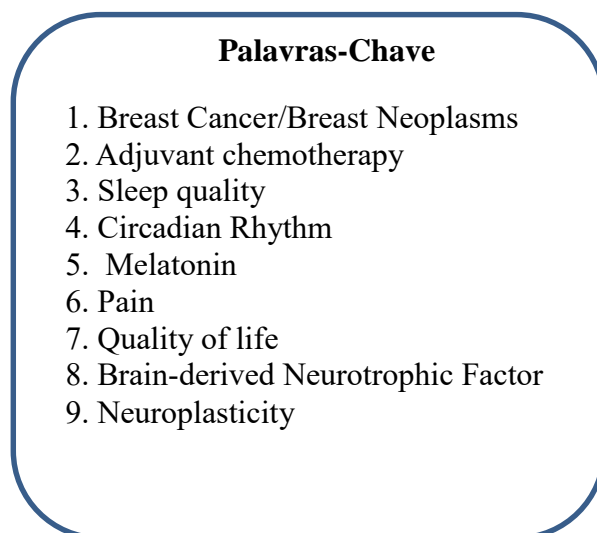
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Na revisão sistematizada da literatura foram buscadas informações relacionadas a ritmicidade circadiana, qualidade do sono, qualidade de vida, dor e tratamento com melatonina em pacientes submetidas a quimioterapia adjuvante para câncer de mama. A partir da utilização da estratégia **PICO** – População, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” (desfechos) obteve-se: População – pacientes submetidas ao primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante para câncer de mama; Intervenção – uso da melatonina; Comparação - placebo; “*Outcomes*” – avaliação da qualidade subjetiva do sono, da qualidade de vida e dos níveis de dor. Então, foi elaborada a seguinte pergunta: existe melhora na qualidade do sono, na dor e na qualidade de vida em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico adjuvante utilizando a melatonina como terapêutica complementar?

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), SciELO e LILACS sem período delimitado e foram realizadas buscas através dos seguintes descritores [MeSH (MEDLINE/PubMed)]: (1) *Breast Cancer/Breast Neoplasms*; (2) *Adjuvant Chemotherapy*; (3) *Sleep Quality*; (4) *Circadian Rhythm*; (5) *Melatonin*; (6) *Pain*; (7) *Quality of Life*; (8) *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; (9) *Neuroplasticity*.

A síntese da estratégia de busca do referencial teórico sobre as bases que fundamentam esta dissertação estão representadas abaixo na **Figura 1**. Dos resumos e artigos lidos foram selecionados cerca de 95 para a confecção desta dissertação.

Figura 1. Estratégia de Busca de Referências Bibliográficas



MEDLINE (PubMed)	SciELO	LILACS
1+2: 18591	1+2: 77	1+2: 249
1+3: 636	1+3: 7	1+3: 10
1+4: 571	1+4: 2	1+4: 2
1+5: 631	1+5: 2	1+5: 3
1+6: 8541	1+6: 117	1+6: 209
1+7: 12351	1+7: 240	1+7: 387
2+4: 28	2+4: 0	2+4: 0
2+5+8: 0	2+5+8: 0	2+5+8: 0
3+5: 72	3+5: 0	3+5: 12
5+6: 530	5+6: 4	5+6: 7
5+8: 84	5+8: 1	5+8: 2
1+5+6: 9	1+5+6: 0	1+5+6: 0
1+2+5: 17	1+2+5: 0	1+2+5: 0
1+4+5: 157	1+4+5: 1	1+4+5: 1
1+6+7: 1861	1+6+7: 41	1+6+7: 53
1+3+7: 472	1+3+7: 5	1+3+7: 9
1+3+6+7: 164	1+3+6+7: 0	1+3+6+7: 2
3+4+5: 316	3+4+5: 3	3+4+5: 5
5+9: 108	5+9: 0	5+9: 0
5+8+9: 14	5+8+9: 0	5+8+9: 0

Fonte: Autora, 2019

2.2 Câncer de Mama

2.2.1 Epidemiologia

O câncer de mama é uma doença multifatorial que decorre da interação entre fatores genéticos e ambientais. Em 2018, foi a neoplasia com maior incidência no Brasil, excluindo-se os casos de câncer de pele não-melanoma, com 59.700 novos casos diagnosticados naquele ano. Também, foi a segunda neoplasia com maior taxa de mortalidade: 16,1% no ano de 2018. Comparando-se com dados globais, o câncer de mama foi o segundo com maior incidência de casos novos: 2.088.849 no total, ficando atrás apenas do câncer de pulmão e dos não-melanoma, e é o quarto com maior taxa de mortalidade (7,09%) no mundo (Globocan 2018; “Breast Cancer (BC) Factsheets” 2014).

Mesmo com todos os avanços em termos de prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e manejo da doença, ainda há um grande impacto individual e social desta patologia (Carioli et al., 2018). No Brasil, a partir do final da década de 90 houve queda na taxa de mortalidade pela neoplasia mamária nas capitais das regiões Sudeste e Sul, o

que provavelmente reflete um melhor acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos comparando-se com o aumento dos óbitos em mulheres que vivem no interior das regiões Norte e Nordeste. Infelizmente, isso revela que ainda falta conhecimento sobre sinais de alerta da doença e principalmente, ainda falta acesso aos serviços de saúde (Langford et al., 2016; Cecilio et al., 2015).

2.2.2 Diagnóstico e Tratamento

As opções de tratamento do câncer de mama avançaram significativamente nas últimas décadas e consistem em diversas modalidades de terapias utilizadas - em geral de maneira combinada: cirúrgica (tumorectomia ou mastectomia com esvaziamento axilar quando necessário), a radioterápica e o tratamento sistêmico que pode ser realizado antes da cirurgia (neoadjuvante) ou após a cirurgia (tratamento adjuvante). O tratamento sistêmico foi o que mais se diversificou contando com quimioterapia, hormonioterapia, anticorpos monoclonais e terapia com drogas-alvo dirigidas (Masood, 2016; Mamounas, 2015).

Após o tratamento local definitivo, em geral realizado com cirurgia combinada ou não à radioterapia, a terapia sistêmica adjuvante pode ser oferecida com base nas características primárias do tumor obtidas através de dados histopatológicos: tamanho, grau, número de linfonodos envolvidos, presença de receptores positivos como os de estrogênio (ER) e os de progesterona (PR), a expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), testagem multigênica e a presença ou não de metástase. Soma-se a isso a avaliação clínica da paciente que verifica, entre outras variáveis, suas comorbidades e sua performance clínica. Então, o tratamento indicado será feito a partir do uso de uma destas modalidades de tratamento ou delas combinadas entre si, visando o tratamento curativo e/ou paliativo (Xing et al., 2016; Nicolini et al., 2018; Gradishar et al., 2019).

A seguir apresentamos a sumarização de recomendações do tratamento de câncer de mama (conforme Maughan et al. (2010) – adaptação e tradução da autora):

- Carcinoma lobular in situ (estadio 0): não necessita de tratamento ou considerar profilaxia com tamoxifeno.

- Carcinoma ductal in situ (estadio 0): pode progredir para neoplasia invasiva e o tratamento consiste em cirurgia conservadora seguida por radioterapia (considerar mastectomia se lesão extensa ou multifocal).

- Neoplasia em estadio I e II: são geralmente tratados com cirurgia conservadora seguida por radioterapia. Biópsia de linfonodo sentinela e/ou esvaziamento axilar são realizados na maioria dos casos. É realizada terapia adjuvante com quimioterapia após, caso receptor hormonal negativo; caso receptor hormonal positivo é realizada quimioterapia e terapia endócrina; e, por fim, caso ERBB2 superexpresso o tratamento é realizado com quimioterapia e trastuzumabe.

- Linfonodo positivo: necessita de tratamento sistêmico com quimioterapia, terapia endócrina para neoplasia com receptor hormonal positivo e trastuzumabe para ERBB2 superexpresso.

- Neoplasia em estadio III (localmente avançado): o tratamento é iniciado com quimioterapia neoadjuvante e após, são realizadas as etapas de tratamento citadas acima: cirurgia conservadora ou mastectomia, esvaziamento axilar, radioterapia, quimioterapia adjuvante e demais tratamentos conforme receptores.

- Neoplasia em estadio IV (metastático): importante avaliar os desejos e metas de tratamento da paciente para então avaliar o tratamento mais indicado e proporcional a ser realizado em cada caso.

No **Quadro 1** abaixo há um resumo de informações sobre alguns dos tratamentos medicamentosos utilizados no câncer de mama.

Quadro 1. Resumo das Principais Terapias Medicamentosas no Câncer de Mama

Tipo de terapia	Medicação	Tratamento comumente realizado
Quimioterapia	Antraciclina	
	Doxorubicina	Intravenoso - a cada 14 a 21 dias por 4 a 6 ciclos; usada em combinação com um taxano, ciclofosfamida e/ou fluorouracil
	Epirubicina	Intravenoso – dia 1 ou dias 1 e 8, a cada 21 a 28 dias por 3 a 8 ciclos; usada em combinação com ciclofosfamida ou fluorouracil
	Taxanos	
	Docetaxel	Intravenoso – a cada 21 dias por 3 a 4 ciclos; usada em combinação com doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida e/ou fluorouracil
	Paclitaxel	Intravenoso – a cada 7 a 21 dias por 4 a 12 ciclos; usada em combinação com doxorubicina ou fluorouracil

Terapia Endócrina	Inibidores de Aromatase	
	Anastrozol	Oral – 1 comprimido ao dia por 5 anos; usado sozinho ou em sequência com tamoxifeno
	Exemestano	Oral – 1 comprimido ao dia por pelo menos 2 a 5 anos; usado sozinho ou em sequência com tamoxifeno
	Letrozol	Oral – 1 comprimido ao dia por pelo menos 2 a 5 anos; usado sozinho ou em sequência com tamoxifeno
	Hormônio agonista liberador de gonadotrofina	
	Goserelina	Subcutâneo – a cada 1 a 3 meses por 2 anos
	Modulador do receptor seletivo de estrogênio	
	Tamoxifeno	Oral - 1 comprimido ao dia por 2 a 5 anos; usado sozinho ou em sequência com inibidor da aromatase
Terapia alvo	Anticorpo Monoclonal	
	Trastuzumabe	Intravenoso – com a primeira dose de quimioterapia e após a cada 1 a 3 semanas até completar 1 ano

Fonte: Maughan et al., 2010 (Tradução da autora).

A função da quimioterapia adjuvante é buscar reduzir a recorrência e a mortalidade do câncer de mama. Sabe-se que não há mudança na sobrevida global quando se compara a quimioterapia adjuvante com a neoadjuvante nos casos de câncer de mama operável. Uma das vantagens do tratamento neoadjuvante é permitir uma avaliação mais precisa em termos de prognóstico sobretudo nos tumores de alto risco. Os benefícios da quimioterapia adjuvante variam de acordo com a história clínica da paciente, a histologia do tumor e a presença ou não de receptores para o estrogênio e progesterona. Por exemplo, em mulheres com idade menor que 50 anos com doença em estadio inicial a quimioterapia pode aumentar em 10% a sobrevida em 10 anos e em 15,2% a sobrevida em 5 anos; comparando-se com o grupo de mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos em que o

tratamento quimioterápico pode aumentar em 3% a sobrevida em 10 anos (Alberto et al., 2013; Maughan et al., 2010).

Apesar dos benefícios da quimioterapia, ela acarreta em diversos efeitos adversos a curto e a longo prazo como: náuseas, fadiga, adinamia, alopecia, problemas do sono, disfunção cardíaca, declínio cognitivo, mielodisplasia, dentre outros. Um dos motivos para a existência de uma ampla gama de efeitos adversos é que ainda não há disponível um tratamento que seja unicamente composto por uma terapia alvo dirigida que minimize tais efeitos. Portanto, ao se indicar a quimioterapia é importante envolver a paciente nas decisões acerca de seus tratamentos para que ela possa estar ciente dos benefícios e malefícios da terapia, do quanto será agregado em termos de controle de doença, sobrevida livre dela e controle de sintomas (Suter et al., 2007; Bensi et al., 2006).

2.2.3 Efeitos negativos associados à Quimioterapia e ao Diagnóstico de Neoplasia de Mama

Durante as últimas décadas, a taxa de sobrevida ao câncer de mama chegou até a 80% em países desenvolvidos. Isso trouxe crescimento no número de mulheres vivendo por períodos mais longos com sequelas devido a esta doença e também advindas do tratamento (Fontes e Pereira, et al., 2017). O diagnóstico de neoplasia traz anseios e preocupações com a morte, com a recorrência da doença, com a alteração da imagem corporal e da sexualidade e esses são alguns dos fatores que podem gerar estressores mesmo anos após o diagnóstico e o fim do tratamento (Montazeri, 2008; López et al., 2016).

Estudo de Lôbo et al. (2014) demonstrou que as pacientes que receberam quimioterapia apresentaram redução em sua função cognitiva, social e física, comparando-as ao início e ao final do tratamento que compreendeu seis ciclos de quimioterapia. Os sintomas mais prevalentes nesse período, segundo as participantes, foram: insônia - 37,93%, fadiga - 36,01% e perda de apetite - 33,56% (Lôbo et al., 2014). Alguns desses sintomas relacionados à quimioterapia e ao diagnóstico de câncer de mama serão abordados a seguir.

2.2.3.1 Efeitos no Sono

A insônia é definida como dormir por uma quantidade pequena de horas todos os dias associada à queixa de sono não reparador e/ou sentir-se cansado e com sono durante

o dia seguinte. Os relatos mais comuns entre pacientes com câncer de mama são: dificuldade em manter o sono (sono intermitente); dificuldade em retomar o sono após acordar no meio da noite e também se queixam de dormir menos do que gostariam (López et al., 2016).

É importante ressaltar que os problemas do sono são comuns antes, durante e também após o término do tratamento oncológico (Ancoli-Israel et al., 2014). Em estudo de Chen et al. (2014) com 246 sobreviventes de câncer de mama avaliadas pelo menos 5 anos após o diagnóstico, 65% apresentavam uma qualidade subjetiva ruim do sono no escore total do PSQI, comparadas a 55% dos controles pareados por idade ($p < 0,05$). Estima-se que mesmo após o término da quimioterapia 50% dos pacientes podem se manter com problemas de sono (Chen et al., 2014).

Ainda, estima-se que a prevalência de problemas de sono em pacientes com câncer de mama varia de 20 a 70%. As alterações no sono trazem impactos negativos na função imune, nas funções cognitivas e podem culminar em sintomas depressivos, fadiga e piora da qualidade de vida (Rute Costa et al., 2014; Fontes e Severo et al., 2017; López et al., 2016; Qin et al., 2014; Fontes e Pereira et al., 2017). Os tratamentos com quimioterapia e radioterapia tendem a trazer mais alterações quando comparados com os tratamentos cirúrgico e hormonal. Ainda, pacientes submetidas a quimioterapia com doxorrubicina, fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida apresentaram maior prevalência de alterações no sono (Rute Costa et al., 2014).

Ainda, Fontes e Pereira et al. (2017) mostraram alta prevalência de sono com pobre qualidade antes do início do tratamento oncológico, o que foi fortemente associado com a presença prévia das comorbidades: ansiedade e depressão (Fontes e Pereira et al., 2017). Entre as pacientes que relataram sono de boa qualidade no pré-tratamento, a realização de radioterapia aumentou o risco de sono de má qualidade no *follow-up* (Fontes e Pereira et al., 2017; Fontes e Severo et al., 2017). Fontes e Pereira et al. (2017) também avaliaram o uso de medicações hipnóticas: identificou-se que 31,9% das participantes neste estudo utilizavam esses medicamentos antes da quimioterapia e 39,4% das participantes seguiam utilizando esse tipo de medicação quando foram reavaliadas um ano após o início do tratamento quimioterápico (Fontes e Pereira et al., 2017).

Transtornos psiquiátricos são um dos fatores de risco para insônia na população em geral e também em pacientes com câncer de mama. A insônia configura-se como critério diagnóstico e também como fator de risco para diversos desses transtornos. Sendo que a ansiedade tem sido um dos preditores mais significativos da existência de problemas

do sono. (López et al., 2016). Ancoli-Israel et al. (2014) relatou que a fadiga, o sono, os sintomas depressivos e a qualidade de vida em geral foram pior avaliados nos pacientes que nos controles pré-quimioterapia. E também, os sintomas pioraram ao final dos 4 ciclos de quimioterapia. (Ancoli-Israel et al., 2014).

2.2.3.2 Dor

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos desse dano (Leysen et al., 2017).

A dor crônica é uma das sequelas mais frequentemente observadas na população sobrevivente de câncer. A prevalência de dor, um ano ou mais após o tratamento do câncer de mama, variou de 12 a 51% segundo a literatura (Katz et al., 2005; Hamood et al., 2018; Caffo et al., 2003). Ainda é controversa a relação entre a percepção da dor e o tipo de cirurgia mamária (conservadora ou não) realizada. Também não foi identificada relação clara entre duração da dor e período de acompanhamento após o tratamento. Há relatos de que cerca de 30% das sobreviventes de neoplasia de mama são acometidas por dor mesmo 10 anos após o término do tratamento (Rietman et al., 2003; Caffo et al., 2003; Burckhardt et al., 2005).

A fisiopatologia subjacente ao desenvolvimento da dor crônica em sobreviventes de câncer de mama permanece desconhecida. Identificar os potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da dor nessas sobreviventes não é apenas uma questão crucial para a melhoria na prevenção desta patologia, mas também é fundamental para a implementação de estratégias de tratamento. Revisão de Leysen et al. (2017) identificou alguns fatores de risco para o desenvolvimento de dor crônica como: idade (quanto menor a idade ao diagnóstico, maior o risco de desenvolver dor), maior número de comorbidades prévias, presença de linfedema, tabagismo, tipo de quimioterapia realizada, radioterapia, estadio da doença, presença ou não de receptor hormonal e tamanho tumoral, dentre outros (Leysen et al., 2017; Hamood et al., 2018; Katz et al., 2005). Sabe-se também que fatores psicossociais são relevantes para a cronificação da dor, uma vez que variáveis como catastrofização, somatização, rede de apoio escassa ou insuficiente, problemas de sono, ansiedade e depressão podem ser mais relevantes que a técnica cirúrgica no desenvolvimento de dor persistente pós-mastectomia (Ossipov et al., 2014).

Ainda, sabe-se que indivíduos com disfunção ou atenuação da inibição endógena da dor podem ter maior probabilidade de desenvolver dor crônica. A disfunção do sistema

inibitório descendente já foi demonstrada em pacientes com fibromialgia, síndrome do intestino irritável, dor temporomandibular, osteoartrite, pancreatite crônica e artrite reumatóide, e tem sido utilizada para tentar prever a ocorrência de dor crônica pós-cirúrgica (Ossipov et al., 2014; Brietzke et al., 2019). No entanto, em pacientes com câncer de mama esses mecanismos ainda não estão esclarecidos.

A dor também é um fator desencadeante de sofrimento que pode estar associada a distúrbios do humor e também pode interferir nas atividades de vida diária, no sono e nas funções cognitivas de pacientes com câncer (Casso et al., 2004; Burckhardt et al., 2005; Hamood et al., 2018; Chow et al., 2019). A dor crônica compromete a qualidade de vida e pode trazer consequências econômicas e sociais como limitações laborativas - tanto para manter o trabalho quanto para se reinserir no mercado de trabalho (Hamood et al., 2018).

Fortner et al. (2002) documentou que a redução na qualidade de vida relacionada à dor também concorre com o sono de má qualidade. Ou seja, pacientes com câncer de mama que relatam pior qualidade de vida devido à dor também foram mais propensas a relatar problemas com o sono. Essa relação é complexa, pois se trata de um ciclo que perpetua e agrava a experiência de ambos os sintomas, razão que explica porque o tratamento dos problemas do sono tem sido parte do tratamento da dor (Fortner et al., 2002).

2.2.3.3 Efeitos na Qualidade de Vida

A qualidade de vida (QV) é um fenômeno subjetivo. Cells e Cherin definiram QV como "a avaliação e satisfação do paciente com seu nível atual de funcionamento em comparação com o que ele considera possível ou ideal." Shumaker et al. definiu-a como a "satisfação geral dos indivíduos com a vida e seu senso geral de bem-estar pessoal." Enquanto Schipper a descreveu como "representação funcional da resposta física, psicológica e social de um paciente a uma doença e seu tratamento." Ela também pode ser entendida como prevenção e alívio do sofrimento físico e psicológico, manutenção da integridade física e mental e presença de uma rede de suporte (Sharma et al., 2017; Ferrell et al., 1989). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a qualidade de vida é definida como a percepção de um indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores em que ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (Sharma et al., 2017; Tran et al., 2019).

De maneira geral, o câncer de mama causa um grande impacto na QV das pacientes e esse impacto não se restringe somente à esfera física (Iioka et al., 2019), mas também afeta a esfera emocional (Perry et al., 2007). A literatura evidencia que mesmo após o fim do tratamento a paciente continua tendo sua qualidade de vida ameaçada por fatores como: estresse, medo de recorrência da doença, dificuldade em retomar seus papéis que eram previamente exercidos no ambiente social, familiar e laboral, persistência de sintomas como fadiga, dor, linfedema e também alterações no sono (Janz et al., 2007).

Estudos realizados com sobreviventes de neoplasia de mama sugerem que os efeitos da terapia adjuvante podem persistir por muitos anos após a conclusão da quimioterapia (Casso et al., 2004; Xiao et al., 2016). De acordo com a literatura, os sintomas identificados por essas pacientes como sendo os que mais afetaram a sua qualidade de vida foram a fadiga, a dor e o linfedema. No entanto, Janz et al. (2007) cita em sua revisão um estudo prévio que avaliou mulheres pouco mais de 4 anos após o término do tratamento oncológico, a partir da utilização da escala de avaliação de qualidade de vida *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), e evidenciou que as queixas mais recorrentes das mulheres eram com relação a fadiga, a dor e os problemas do sono. Embora seja alta a prevalência de queixas sobre sono de má qualidade, estas queixas ainda seguem sendo subtratadas (Fortner et al., 2002; Tran et al., 2019).

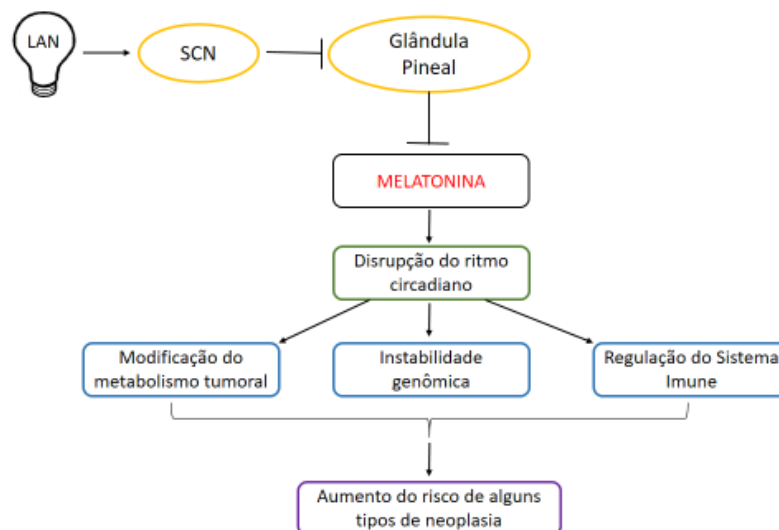
2.2.3.4 Ruptura do ciclo circadiano, alterações do sono e oncogênese

Ritmo circadiano é qualquer processo biológico que exibe uma oscilação endógena de aproximadamente 24 horas, sendo que esses processos são controlados por um sistema organizado de maneira hierárquica conectando o sistema nervoso central aos diversos osciladores periféricos que participam desse controle (Kochan et al., 2015). Esse sistema permite ao organismo se antecipar e se adaptar a demandas do meio e também controla processos envolvidos na secreção hormonal, temperatura corporal e ciclo sono-vigília (Ancoli-Israel et al., 2014). Em todos mamíferos, o mantenedor do ritmo circadiano encontra-se no núcleo supraquiasmático no sistema nervoso central (SNC) (Kochan et al., 2015; Erren et al., 2016) que recebe informações fóticas da retina e sincroniza os relógios periféricos com os ciclos externos de luz e escuridão através de vias neurais e humorais (Shostak, 2017).

O sono, portanto, é uma função integrada de um impulso inato homeostático e de ritmos circadianos endógenos e, por isso, mudanças em um sistema alteram o outro. Ou seja, qualquer alteração nesse equilíbrio gera disrupção em numerosos sistemas coordenados que controlam nossos relógios centrais e periféricos, levando a alteração em diversos processos biológicos e consequente supressão da melatonina (Samuelsson et al., 2018; Chen et al., 2014).

A fragmentação do sono também está associada com repetidos aumentos transitórios na ativação do sistema nervoso simpático (SNS), e pesquisas indicam que essa sinalização beta-adrenérgica regula uma série de processos celulares subjacentes à oncogênese, incluindo reparo de DNA (ácido desoxirribonucleico) e respostas imunes celulares (Samuelsson et al., 2018). Níveis baixos de luminosidade a que somos expostos a noite como, por exemplo, os provenientes das telas da televisão, computador e das luzes são suficientes para causar mudanças no ciclo circadiano (Samuelsson et al., 2018). **Figura 2** abaixo traz uma representação do efeito da exposição a luz no período noturno. Metanálises identificaram possível aumento de 48% no risco relativo de neoplasia de mama em trabalhadores do turno noturno (Innominato et al., 2016).

Figura 2. Efeito da exposição noturna à luz



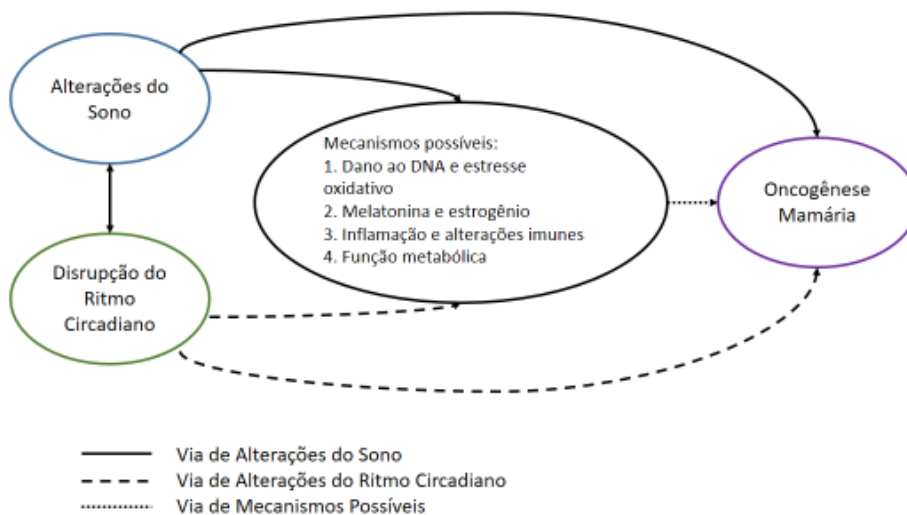
LAN: Luz artificial noturna

SCN: núcleo supraquiasmático

Fonte: Giudice et al., 2018 (Tradução da autora).

A melatonina tem um importante papel regulatório no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal de suprimir a síntese de estrogênio ovariano – níveis elevados de estrogênio estão associados com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama (Samuelsson et al., 2018; Erren et al., 2016). Os gene-relógio e a regulação circadiana estão envolvidos em virtualmente todos os processos celulares subjacentes à oncogênese, incluindo a regulação do ciclo celular, danos e reparo do DNA, apoptose, sobrevivência e proliferação celular (Samuelsson et al., 2018; Kochan et al., 2015). Esquematiza-se na **Figura 3** a relação entre alteração circadiana e do sono na oncogênese.

Figura 3. Modelo Biopsicossocial de Alteração Circadiana e do Sono e Oncogênese Mamária



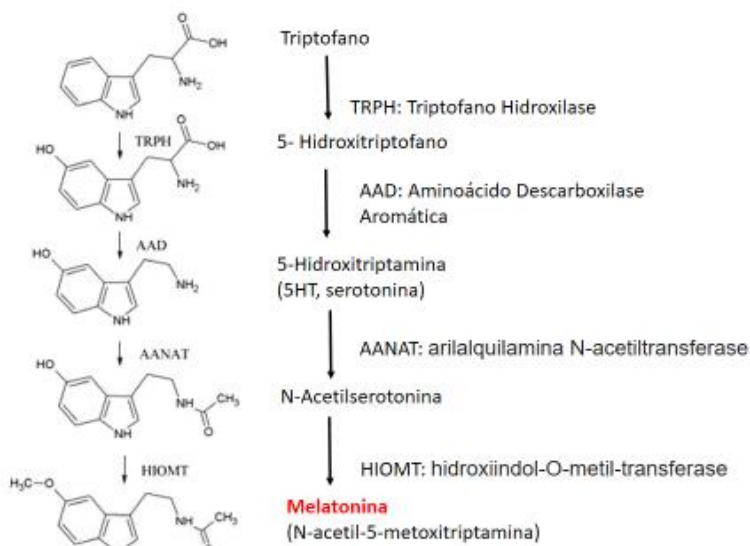
Fonte: Samuelsson et al., 2018 (Tradução da autora).

2.3 Melatonina

Melatonina (*N*-acetil-5-metoxitropamina) é um hormônio indólico que foi caracterizado e isolado por Lerner e colaboradores em 1958 cuja produção é regulada por fotoperíodo, ou seja, sua síntese e secreção ocorrem durante a noite e são suprimidas pela luz do dia - sendo que o sono não é exigência necessária para que se inicie a secreção de melatonina, mas a escuridão completa é. Além da glândula pineal que a secreta, há evidência da produção de melatonina em outros locais na periferia como nervos, retina,

trato gastrointestinal, pele, medula óssea e linfócitos (Hill et al., 2015; Kochan et al., 2015; Samuelsson et al., 2018). A **Figura 4** representa como essa indolamina é sintetizada.

Figura 4. Via Biosintética da Melatonina



Fonte: Slominski et al., 2012 (Tradução da autora).

2.3.1 Efeitos da melatonina além da cronobiologia

Sistemicamente, um dos principais papéis biológicos da melatonina é o de atuar na regulação e modulação do ritmo circadiano, mas dependendo do sítio em que ela é produzida e do órgão alvo escolhido ela pode atuar como hormônio, neurotransmissor ou citocina (Slominski et al., 2004) desempenhando assim diversas funções: anti-excitatória, antinociceptiva, proneurotrófica, anti-inflamatória, dentre outras ações neuroprotetoras. Embora a relevância específica dessas ações anti-excitatórias varie entre as regiões do SCN, sabe-se que a atenuação da excitação neuronal pela melatonina contribui para sua função anti-oxidante de evitar ou reduzir a formação de radicais livres e reduzir a apoptose neuronal (Hardeland et al., 2012).

Tem sido investigadas as propriedades oncostáticas da melatonina, as quais foram evidenciadas a partir de duas vias: via inibição do crescimento (citotástica) e via pró-apoptótica (citotóxica). As ações citostáticas da melatonina parecem ser mediadas por meio de sua interação com a via de sinalização estrogênio/ER α (receptor de estrogênio),

embora novas vias independentes de ER α tenham sido identificadas em estudos recentes. Já as ações citotóxicas da melatonina são mediadas por diversas vias incluindo p53, p73, TGF- β 1, NRs (receptores nucleares), RAR α (receptor ácido retinóico), RXR α (receptor x retinóico), VDR (receptor nuclear de vitamina D) e até mesmo genes-relógio, como PER2 (Hill et al., 2015). Esse efeito inibitório da melatonina sobre os receptores de estrogênio pode contrapor a ação promotora de crescimento tumoral do estrogênio e reduzir a expressão de proteínas e do RNA (ácido ribonucleico) mensageiro do receptor de estrogênio α (ER α) de uma maneira dependente do tempo e da dose e, ainda, pode modular proteínas relacionadas ao estrogênio e fatores de crescimento, incluindo c-myc (Samuelsson et al., 2018).

Com relação às ações anti-estrogênicas da melatonina, o hormônio pineal se comporta como um modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM). Foi descrito que uma dose de melatonina, equivalente à concentração fisiológica encontrada no plasma à noite (1nM), pode diminuir os níveis de ER α em experiências *in vitro* com células MCF-7 de câncer de mama. Essa ação da melatonina é provavelmente mediada pela calmodulina, pois esta se liga ao ER α e a melatonina se comporta como um antagonista da calmodulina; então, o hormônio pineal promove mudanças estruturais no complexo proteína calmodulina-ER α , impedindo sua ligação a promotores responsivos ao estrogênio (Menéndez-Menéndez et al., 2018; Reiter et al., 2017).

Os receptores de melatonina MT1 (codificados por MTNR1A) e MT2 (codificados por MTNR1B) pertencem ao grupo do receptor acoplado à proteína G (GPCR) e são os principais responsáveis pela mediação dos efeitos da melatonina. Eles estão envolvidos na inibição da adenil ciclase e AMP cíclico (AMPC), levando a uma redução na captação de ácido linoléico. A inibição induzida pela melatonina na absorção de ácido linoléico é considerada como um dos principais mecanismos de seu efeito antiproliferativo mediado por receptores (Calastretti et al., 2018; Li et al., 2017).

Os mecanismos independentes dos receptores estão associados com a atividade anti-oxidante como depuradora endógena de espécies reativas de oxigênio que são relevantes para a estabilidade genômica, o início da síntese tumoral (Hill et al., 2015), a regulação da apoptose, o metabolismo tumoral, a inibição da angiogênese e a prevenção da disrupção circadiana. A melatonina também mostrou potencial para ser utilizada como adjuvante nas terapias contra o câncer, reforçando os efeitos terapêuticos e podendo reduzir os efeitos colaterais das quimioterapias ou da radiação; no entanto, a extensão de

seu papel na prevenção ou no tratamento do câncer de mama ainda precisa ser determinada (Li et al., 2017; Wang et al., 2018; Hill et al., 2015; Menéndez-Menéndez et al., 2018; Sanchez-Barcelo et al., 2012).

Em estudos *in vitro*, a melatonina apresentou um efeito antimetastático nas linhas celulares CMT-U229 e MCF-7 de câncer de mama, através da inibição da viabilidade e invasividade de mamíferos de câncer de mama e mediando a expressão de proteínas relacionadas à transição mesenquimal epitelial (EMT). O efeito anti-invasivo da melatonina também se deu por meio da regulação negativa da via p38 e da supressão da expressão e atividade de MMP-2 (metaloproteinase de matriz) e MMP-9. Ainda, evidenciou-se que a melatonina também reduziu a proliferação e a viabilidade celular e induziu a apoptose em células mamárias neoplásicas, apresentando melhor eficácia em tumores ER-positivos que apresentaram alta expressão do receptor de melatonina MT1 (Li et al., 2017).

Estudos pré-clínicos evidenciam que a melatonina poderia apresentar efeitos anticancerígenos através das seguintes vias:

1) através da ligação a receptores de membrana a melatonina poderia exercer efeitos anti-angiogênicos em tumores (como neuroblastoma e carcinoma ovariano) pela regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF);

2) a melatonina poderia inibir o crescimento do câncer de mama através da interferência com a enzima estrogênio sulfatase;

3) possível efeito imunomodulador regulando células mononucleares para induzir apoptose de células tumorais e deter o ciclo celular tumoral;

4) poderia suprimir a metástase do câncer de mama triplo negativo por induzir a expressão de KISS1;

5) diminuiria a EMT e a MMP-9 para controlar a invasão e formação de metástases a partir de células-tronco de câncer;

6) poderia potencializar o efeito antitumoral e reduzir a resistência à quimioterapia, radioterapia e outros tratamentos (Wang et al., 2018).

Já os mecanismos dos efeitos antitumorais da melatonina podem envolver outras vias como anti-angiogênica e pró-oxidante. De acordo com uma revisão recente, a melatonina (MLT) poderia reduzir a resistência a drogas quimioterápicas através dos seguintes processos: aumentando a resposta ao tratamento através da modulação da expressão e do *status* de fosforilação de receptores alvos das drogas; reduzindo a

depuração de quimioterápicos, afetando seu metabolismo e transporte; diminuindo a sobrevivência de células malignas através de alterações no DNA dessas; melhorando a capacidade de resposta a mecanismos associados a morte celular, como apoptose e autofagia (Wang et al., 2018; Farhood et al., 2019).

Evidências indiretas identificaram outro mecanismo que poderia contribuir para a capacidade da melatonina de inibir o crescimento do câncer. Kilic e colaboradores, em uma publicação que não envolve morbidade por câncer, mostraram que a melatonina inibiu significativamente os níveis de endotelina-1 (ET-1) no cérebro de pacientes que sofreram acidente vascular encefálico (Reiter et al., 2017). Essa endotelina atua na promoção da angiogênese e frequentemente se encontra elevada no plasma de pacientes oncológicos e ela não só promove o aumento da vascularização, que é um processo crítico para que as células cancerígenas proliferem metástases, mas também a ET-1 protege as células cancerígenas contra a apoptose (Reiter et al., 2017).

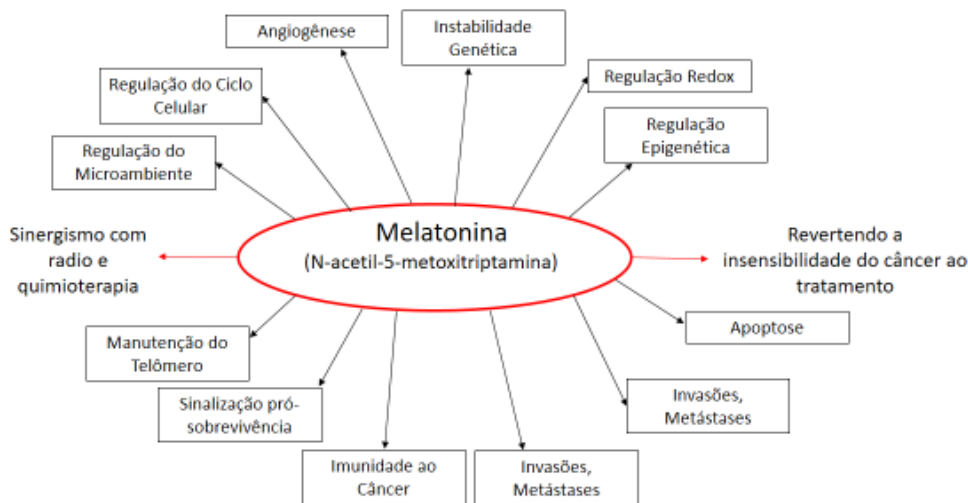
Também, evidenciou-se que a melatonina pode inibir a atividade da aromatase em células de câncer de mama. A melatonina (na concentração de 20 nM) gerou um efeito anti-aromatase tão potente quanto 20 nM de letrozol, que é um modulador seletivo da enzima estrogênica e droga anti-aromatase já utilizada no tratamento do câncer de mama. Além disso, foi relatado que o tratamento *in vitro* com melatonina expressa um efeito antineoplásico através da influência nos padrões de metilação do DNA, regulando negativamente os oncogenes (EGR3 e POU4F2/Brn-3b) e regulando positivamente o gene supressor de tumor GPC3 (Li et al., 2017).

Alguns ensaios clínicos sugerem que a melatonina poderia aumentar a eficácia terapêutica e reduzir a toxicidade do tratamento quimioterápico na neoplasia de mama (Li et al., 2017; Sanchez-Barcelo et al., 2012; Farhood et al., 2019). Em um estudo de fase II incluindo 14 pacientes com câncer de mama metastático foi administrada uma dose oral de 20 mg/dia de melatonina, iniciada 7 dias antes da terapia com tamoxifeno e como resultado obteve-se uma resposta parcial em 4 das 14 (28,5%) pacientes: houve redução da ansiedade na maioria das participantes e não ocorreu aumento na toxicidade ao tamoxifeno (Li et al., 2017). Outros ensaios clínicos relevantes: pacientes que receberam melatonina (21 mg diariamente ao deitar) evidenciaram uma redução na neuropatia induzida por taxano; e em estudos pré-clínicos, o hormônio pineal (testado na posologia de 5,10 ou 50 mg/kg de peso corporal, diariamente, com início 3 dias antes do paclitaxel, durante 5 dias) protegeu contra a dor neuropática induzida por este quimioterápico (Menéndez-Menéndez et al., 2018).

Também, a melatonina mostrou potencial de aumentar o efeito terapêutico da quimioterapia: a administração de 20 mg/dia de melatonina por via oral associada à quimioterapia trouxe um aumento na sobrevida em um ano e potencializou a regressão tumoral em pacientes com tumores sólidos metastáticos (Lissoni et al., 1999). A administração da mesma dose de melatonina em combinação com cisplatina e etoposídeo em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células metastático levou a uma taxa de regressão tumoral significativa e ao aumento da sobrevida. Foi também verificado um aumento de 6% na sobrevida após 5 anos no grupo que utilizou a melatonina; enquanto nenhum paciente sobreviveu nesse período entre os que receberam quimioterapia sem melatonina associada (Farhood et al., 2019).

A **Figura 5** abaixo exemplifica alguns dos muitos mecanismos pelos quais a melatonina pode atuar no crescimento tumoral, seja promovendo ou inibindo o mesmo.

Figura 5. Múltiplos mecanismos experimentais propostos pelos quais a melatonina pode interferir no crescimento tumoral



Caixas pretas: identificam os processos que são impactados pela melatonina.

Setas vermelhas: ações sinérgicas da melatonina na esquerda, e a direita aumento da sensibilidade ao tratamento.

Fonte: Reiter et al., 2017 (Tradução da autora).

2.3.2 Efeitos da melatonina na qualidade de sono

Os problemas do sono criam um fardo significativo ao sistema de saúde. O custo médico anual médio nos Estados Unidos de um indivíduo com distúrbio crônico do sono é em média 2.000 dólares a mais do que o gasto com os cuidados de saúde de alguém que não apresenta essa alteração (Xie et al., 2017).

Metanálise de Ferracioli-Oda et al. (2013) evidenciou que a melatonina reduziu a latência, melhorou o tempo total e também a qualidade do sono em pacientes com distúrbios primários do sono (Ferracioli-Oda, Qawasmi, and Bloch 2013). Ainda, os níveis de melatonina diminuem com a idade e essa redução resulta em uma diminuição considerável no sono de ondas lentas de movimento não rápido dos olhos (NREM); em contraste, o sono do tipo movimento rápido dos olhos (REM) diminui apenas discretamente (Chen et al., 2014).

Hansen et al. (2014) evidenciou que a administração oral de melatonina na dose de 6mg, aproximadamente uma hora antes de dormir, levou a uma melhora significativa da eficiência do sono pelo período de 2 semanas no pós-operatório após a cirurgia de câncer de mama (Li et al., 2019; Hansen et al., 2012; Hansen et al., 2014).

2.4 BDNF e neuroplasticidade

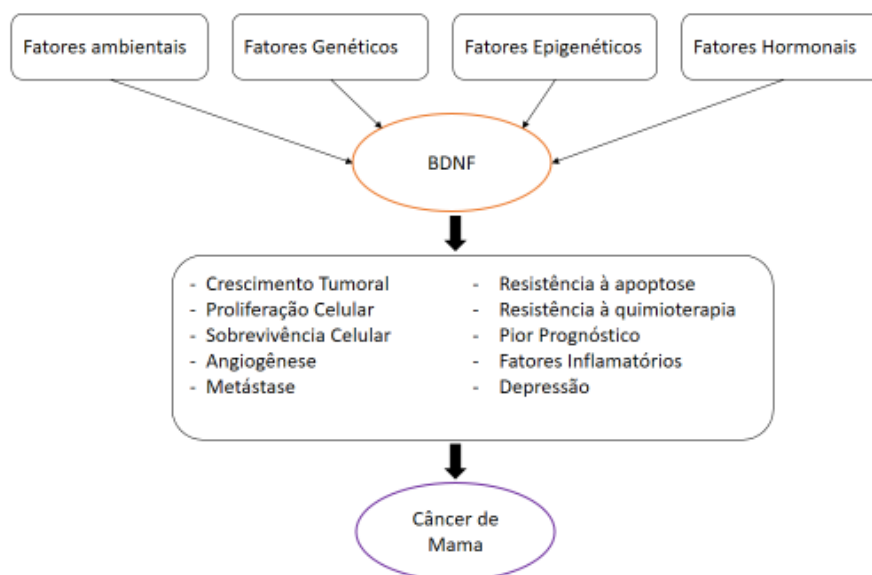
O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro ou do inglês *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), desempenha um papel fundamental no crescimento, na sobrevivência e na diferenciação de células nervosas e na plasticidade cerebral. É uma proteína composta por 477 aminoácidos e uma das neurotrofinas mais importantes do cérebro sendo codificada por um gene localizado no braço curto do cromossomo 11 (11p13) (Tajbakhsh et al., 2017).

Essa neurotrofina é um dos fatores que atua na diferenciação, maturação e sobrevivência dos neurônios no SNC e possui um efeito neuroprotetor sob condições adversas: sob estimulação glutamatérgica e em situações de isquemia cerebral, hipoglicemia e neurotoxicidade. Ainda, o BDNF participa do controle do crescimento de novos neurônios a partir de células-tronco neurais (neurogênese) e pode ser identificado em diversas áreas cerebrais incluindo bulbo olfativo, córtex (em especial nas áreas temporal, occipital e córtex sensitivo e motor), hipocampo, amígdala, mesencéfalo, hipotálamo, tronco cerebral e medula espinhal (Bathina et al., 2015; Begliuomini et al., 2007).

Como o BDNF apresenta esse papel de regular o crescimento neuronal, correlacionam-se seus níveis séricos com a plasticidade do SNC e, também, ele tem sido considerado um modulador central da dor e da potência do sistema inibitório descendente de dor (Ren and Dubner 2007; Botelho et al. 2016).

Tem sido investigado o papel do BDNF no câncer de mama e sua relação com a resistência das células à apoptose, à alta proliferação celular e ao mau prognóstico dessa neoplasia e de outras como câncer de bexiga e neuroblastoma (Tsai et al., 2017). Também, há um crescente número de evidências mostrando que a ativação do receptor TrkB pelo BDNF pode interferir em aspectos da progressão tumoral, tais como angiogênese, resistência à quimioterapia, potencial de invasão e geração de metástases e, por isso, pode ser um alvo terapêutico a ser explorado (Tajbakhsh et al., 2017). Esquematizam-se alguns dos mecanismos envolvidos na relação do BDNF com o câncer de mama conforme ilustrado na **Figura 6**. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual o BDNF está envolvido na sinalização de células cancerígenas e como ele afeta o microambiente no câncer de mama ainda precisa ser esclarecido (Tsai et al., 2017).

Figura 6. Mecanismos do envolvimento do BDNF no Câncer de Mama



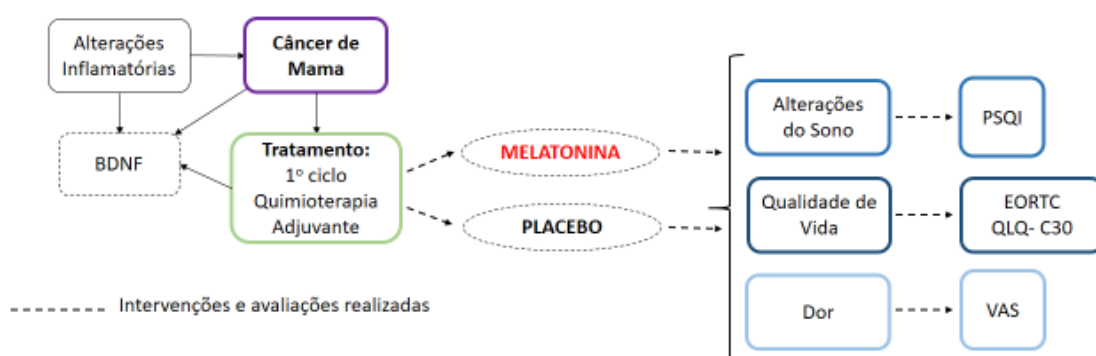
Fonte: Tajbakhsh et al., 2017 (Tradução da autora).

Buscam-se mais evidências de um papel neuromodulatório da melatonina que envolva a modulação da expressão e liberação de fatores neurotróficos. Embora a

neurogênese pós-desenvolvimento ocorra em taxas relativamente baixas, sua ocorrência parece ser relevante em algumas áreas cerebrais, em particular no hipocampo. Além disso, as neurotrofinas estão envolvidas não apenas na neurogênese, mas também na neuroplasticidade e podem também apresentar ações neuroprotetoras (Hardeland et al., 2012).

3. Mapa conceitual

Figura 7. Mapa Conceitual do Estudo



Legenda:

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro

PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire*

VAS: Escala Visual Analógica

4. Justificativa

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente em mulheres, conseqüentemente milhares são submetidas ao tratamento para essa neoplasia. Os efeitos adversos advindos do tratamento produzem efeitos negativos que pioram a qualidade de vida. Dentre os sintomas prevalentes que podem estar relacionados à doença ou ao tratamento estão os problemas de sono. A melatonina emerge então como uma possível terapia adjuvante que pode ser utilizada conjuntamente com o tratamento oncológico para buscar contrarregular os para-efeitos do tratamento.

5. Objetivos

5.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da melatonina, previamente e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante no câncer de mama, na qualidade do sono considerando o estado de neuroplasticidade basal.

5.2 Objetivos Específicos

Comparar os efeitos do tratamento com melatonina, 20mg diários, com placebo administrados previamente e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante no câncer de mama, nos seguintes desfechos: qualidade do sono avaliada por meio do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) ajustada aos níveis séricos de BDNF basal (desfecho primário), níveis de dor e de qualidade de vida.

6. Referencial

- Ahmed, Hanaa H., Selim F. Estefan, Ehab M. Mohamd, Abd El Razik H. Farrag, and Rania S. Salah. 2013. “Does Melatonin Ameliorate Neurological Changes Associated with Alzheimer’s Disease in Ovariectomized Rat Model?” *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 28 (4): 381–89. <https://doi.org/10.1007/s12291-012-0284-x>.
- Akman, Tulay, Tugba Yavuzsen, Zeynep Sevgen, Hulya Ellidokuz, and Ahmet Ugur Yilmaz. 2015. “Evaluation of Sleep Disorders in Cancer Patients Based on Pittsburgh Sleep Quality Index.” *European Journal of Cancer Care* 24 (4): 553–59. <https://doi.org/10.1111/ecc.12296>.
- Alberto, Mário, Dantas Loures Da Costa, Sabrina Rossi, and Perez Chagas. 2013. “Quimioterapia Neoadjuvante No Câncer de Mama Operável: Revisão Da Literatura Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Literature Review Quimioterapia Neoadjuvante En Câncer de Mama Operable: Revisión de La Literatura.” *Revista Brasileira de Cancerologia*. Vol. 59. www.ncbi.nlm.nih.gov/.
- Ancoli-Israel, Sonia, Lianqi Liu, Michelle Rissling, Loki Natarajan, Ariel B Neikrug, Barton W Palmer, Paul J Mills, Barbara A Parker, Georgia Robins Sadler, and Jeanne Maglione. 2014. “Sleep, Fatigue, Depression, and Circadian Activity Rhythms in Women with Breast Cancer before and after Treatment: A 1-Year Longitudinal Study.” *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (9): 2535–45. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2204-5>.
- Antes, Gerd. 2010. “The New CONSORT Statement.” *BMJ (Online)*, March 27, 2010. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1432>.

- Anwar, Md Jamir, Bala Yauri Muhammad, Ahmed Abdulsabour Bader, Mahfoudh Abdulghani, Danish Mahmood, and Mohammed Haider. 2015. "An Insight into the Scientific Background and Future Perspectives for the Potential Uses of Melatonin." *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* 2 (3): 139–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2015.05.003>.
- Bathina, Siresha, and Undurti N Das. 2015. "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Clinical Implications." *Archives of Medical Science: AMS* 11 (6): 1164–78. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>.
- Begliuomini, S., E. Casarosa, N. Pluchino, E. Lenzi, M. Centofanti, L. Freschi, M. Pieri, A.D. Genazzani, S. Luisi, and Andrea R. Genazzani. 2007. "Influence of Endogenous and Exogenous Sex Hormones on Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor." *Human Reproduction* 22 (4): 995–1002. <https://doi.org/10.1093/humrep/del479>.
- Bensi, Carolina Games, Arinilda Silva Campos, Renata Midori Harada, Karina Ragazzo Oliani, Rodrigo Perez Ranzatti, Eliana Sueco Tibana Samano, Marina Sahade Gonçalves, and Auro del Giglio. 2006. "Aceitação de Quimioterapia Por Brasileiras Com Câncer de Mama." *Revista Da Associação Médica Brasileira* 52 (1): 17–22. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000100016>.
- Bertolazi, Alessandra Naimaier, Simone Chaves Fagundes, Leonardo Santos Hoff, Eduardo Giacomolli Dartora, Iلسis Cristine da Silva Miozzo, Maria Emília Ferreira de Barba, and Sérgio Saldanha Menna Barreto. 2011. "Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index." *Sleep Medicine* 12 (1): 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>.
- Botelho, Leonardo M., Leon Morales-Quezada, Joanna R. Rozisky, Aline P. Brietzke, Iraci L. S. Torres, Alicia Deitos, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2016. "A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain." *Frontiers in Human Neuroscience* 10 (June). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00308>.
- "Breast Cancer (BC) Factsheets." 2014. www.encl.eu.
- Brietzke, Aline Patrícia, Luciana Conceição Antunes, Fabiana Carvalho, Jessica Elkifury, Assunta Gasparin, Paulo Roberto Stefani Sanches, Danton Pereira da Silva Junior, et al. 2019. "Potency of Descending Pain Modulatory System Is Linked with Peripheral Sensory Dysfunction in Fibromyalgia." *Medicine* 98 (3): e13477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013477>.
- Burckhardt, Carol S, and Kim D Jones. 2005. "Effects of Chronic Widespread Pain on the Health Status and Quality of Life of Women after Breast Cancer Surgery." *Health and Quality of Life Outcomes* 3 (April): 30. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-30>.
- Caffo, Orazio, Maurizio Amichetti, Antonella Ferro, Antonio Lucenti, Francesco Valduga, and Enzo Galligioni. 2003. "Pain and Quality of Life after Surgery for Breast Cancer." *Breast Cancer Research and Treatment* 80 (1): 39–48. <https://doi.org/10.1023/A:1024435101619>.

- Calastretti, Angela, Giuliana Gatti, Valeria Lucini, Silvana Dugnani, Gianfranco Canti, Francesco Scaglione, and Annamaria Bevilacqua. 2018. "Melatonin Analogue Antiproliferative and Cytotoxic Effects on Human Prostate Cancer Cells." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (5). <https://doi.org/10.3390/ijms19051505>.
- Campos, Juliana Alvares Duarte Bonini, Maria Cláudia Bernardes Spexoto, Wanderson Roberto da Silva, Sergio Vicente Serrano, and João Marôco. 2018. "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30: Factorial Models to Brazilian Cancer Patients." *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 16 (1): eAO4132. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018ao4132>.
- Carioli, Greta, Matteo Malvezzi, Teresa Rodriguez, Paola Bertuccio, Eva Negri, and Carlo La Vecchia. 2018. "Trends and Predictions to 2020 in Breast Cancer Mortality: Americas and Australasia." *The Breast* 37 (February): 163–69. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.004>.
- Carpenter, Janet S., and Michael A. Andrykowski. 1998. "Psychometric Evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index." *Journal of Psychosomatic Research* 45 (1): 5–13. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00298-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00298-5).
- Casso, Deborah, Diana SM Buist, and Stephen Taplin. 2004. "Quality of Life of 5–10 Year Breast Cancer Survivors Diagnosed between Age 40 and 49." *Health and Quality of Life Outcomes* 2: 25. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-25>.
- Castaño, M. Yolanda, Maria Garrido, Ana Beatriz Rodríguez, and M. Ángeles Gómez. 2019. "Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol Levels in Fibromyalgia." *Biological Research for Nursing* 21 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1177/1099800418811634>.
- Caumo, Wolnei, Maria Paz Hidalgo, Andressa Souza, Iraci L S Torres, and Luciana C Antunes. 2019. "Melatonin Is a Biomarker of Circadian Dysregulation and Is Correlated with Major Depression and Fibromyalgia Symptom Severity." *Journal of Pain Research* 12: 545–56. <https://doi.org/10.2147/JPR.S176857>.
- Caumo, Wolnei, Fernanda Torres, Nívio L. Moreira, Jorge A.S. Auzani, Cristiano A. Monteiro, Gustavo Londero, Diego F.M. Ribeiro, and Maria Paz L. Hidalgo. 2007. "The Clinical Impact of Preoperative Melatonin on Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy." *Anesthesia and Analgesia* 105 (5): 1263–71. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000282834.78456.90>.
- Cecilio, Adma Poliana, Erika Tomie Takakura, Jaqueline Janaina Jumes, Jeane Wilhelm Dos Santos, Ana Cristina Herrera, Vanessa Jacob Victorino, and Carolina Panis. 2015. "Breast Cancer in Brazil: Epidemiology and Treatment Challenges." *Breast Cancer (Dove Medical Press)* 7: 43–49. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S50361>.
- Chen, Wendy Y., Anita Giobbie-Hurder, Kathryn Gantman, Jennifer Savoie, Rochelle Scheib, Leroy M. Parker, and Eva S. Schernhammer. 2014a. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Melatonin on Breast Cancer Survivors: Impact on Sleep, Mood, and Hot Flashes." *Breast Cancer Research and Treatment* 145 (2): 381–88. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2944-4>.
- Chen, Wendy Y, Anita Giobbie-Hurder, Kathryn Gantman, Jennifer Savoie, Rochelle

- Scheib, Leroy M Parker, and Eva S Schernhammer. 2014b. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Melatonin on Breast Cancer Survivors: Impact on Sleep, Mood, and Hot Flashes." *Breast Cancer Research and Treatment* 145 (2): 381–88. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2944-4>.
- Cowansage, Kiriana, Joseph LeDoux, and Marie-H. Monfils. 2012. "Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity." *Current Molecular Pharmacology* 3 (1): 12–29. <https://doi.org/10.2174/1874467211003010012>.
- Dauchy, Robert T., Shulin Xiang, Lulu Mao, Samantha Brimer, Melissa A. Wren, Lin Yuan, Muralidharan Anbalagan, et al. 2014. "Circadian and Melatonin Disruption by Exposure to Light at Night Drives Intrinsic Resistance to Tamoxifen Therapy in Breast Cancer." *Cancer Research* 74 (15): 4099–4110. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3156>.
- Dickerson, Suzanne S, Laurie M Connors, Ameera Fayad, and Grace E Dean. 2014. "Sleep-Wake Disturbances in Cancer Patients: Narrative Review of Literature Focusing on Improving Quality of Life Outcomes." *Nature and Science of Sleep* 6: 85–100. <https://doi.org/10.2147/NSS.S34846>.
- "EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30." 2001. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
- Erren, T.C., P. Morfeld, R.G. Foster, R.J. Reiter, J.V. Groß, and I.K. Westermann. 2016. "Sleep and Cancer: Synthesis of Experimental Data and Meta-Analyses of Cancer Incidence among Some 1,500,000 Study Individuals in 13 Countries." *Chronobiology International* 33 (4): 325–50. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1149486>.
- Farhood, Bagher, Nasser Hashemi Goradel, Keywan Mortezaee, Neda Khanlarkhani, Masoud Najafi, and Amirhossein Sahebkar. 2019. "Melatonin and Cancer: From the Promotion of Genomic Stability to Use in Cancer Treatment." *Journal of Cellular Physiology* 234 (5): 5613–27. <https://doi.org/10.1002/jcp.27391>.
- Ferracioli-Oda, Eduardo, Ahmad Qawasmi, and Michael H Bloch. 2013. "Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders." *PloS One* 8 (5): e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
- Ferrell, Betty R., Cheryl Wisdom, and Carol Wenzl. 1989. "Quality of Life as an Outcome Variable in the Management of Cancer Pain." *Cancer* 63 (11): 2321–27. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890601\)63:11<2321::AID-CNCR2820631142>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890601)63:11<2321::AID-CNCR2820631142>3.0.CO;2-T).
- Fiorentino, Lavinia, and Sonia Ancoli-Israel. 2006. "Insomnia and Its Treatment in Women with Breast Cancer." *Sleep Medicine Reviews* 10 (6): 419–29. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.005>.
- Fontes, Filipa, Susana Pereira, Ana Rute Costa, Marta Gonçalves, and Nuno Lunet. 2017. "The Impact of Breast Cancer Treatments on Sleep Quality 1 Year after Cancer Diagnosis." *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3777-6>.

- Fontes, Filipa, Milton Severo, Marta Gonçalves, Susana Pereira, and Nuno Lunet. 2017. "Trajectories of Sleep Quality during the First Three Years after Breast Cancer Diagnosis." <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.022>.
- Fortner, Barry V, Edward J Stepanski, Stephanie C Wang, Sarah Kasprowicz, and H.Heith Durrence. 2002. "Sleep and Quality of Life in Breast Cancer Patients." *Journal of Pain and Symptom Management* 24 (5): 471–80. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00500-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00500-6).
- Giudice, Aldo, Anna Crispo, Maria Grimaldi, Andrea Polo, Sabrina Bimonte, Mario Capunzo, Alfonso Amore, et al. 2018. "The Effect of Light Exposure at Night (LAN) on Carcinogenesis via Decreased Nocturnal Melatonin Synthesis." *Molecules* 23 (6): 1308. <https://doi.org/10.3390/molecules23061308>.
- Gorenstein, C., and L. Andrade. 1996. "Validation of a Portuguese Version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 29 (4): 453–57.
- Gradishar, William J, Jame Abraham, Rebecca Aft, Doreen Agnese, Kimberly H Allison, Sarah L Blair, Harold J Burstein, et al. 2019. "NCCN Guidelines - Breast Cancer." https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Hamood, Rola, Hatem Hamood, Ilya Merhasin, and Lital Keinan-Boker. 2018. "Chronic Pain and Other Symptoms among Breast Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Effects on Quality of Life." *Breast Cancer Research and Treatment* 167 (1): 157–69. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4485-0>.
- Hansen, Melissa Voigt. 2014. "Chronobiology, Cognitive Function and Depressive Symptoms in Surgical Patients." *Danish Medical Journal* 61 (9): B4914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186550>.
- Hansen, Melissa Voigt, Michael Tvilling Madsen, Lærke Toftegård Andersen, Ida Hageman, Lars Simon Rasmussen, Susanne Bokmand, Jacob Rosenberg, and Ismail Gögenur. 2014. "Effect of Melatonin on Cognitive Function and Sleep in Relation to Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *International Journal of Breast Cancer* 2014: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/416531>.
- Hansen, Melissa Voigt, Michael Tvilling Madsen, Ida Hageman, Lars Simon Rasmussen, Susanne Bokmand, Jacob Rosenberg, and Ismail Gögenur. 2012. "The Effect of MELatOnin on Depression, AnxietY, Cognitive Function and Sleep Disturbances in Patients with Breast Cancer. The MELODY Trial: Protocol for a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial." *BMJ Open* 2 (1): e000647. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000647>.
- Hardeland, R., and B. Poeggeler. 2012. "Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonists: Actions and Metabolism in the Central Nervous System." *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 12 (3): 189–216. <https://doi.org/10.2174/187152412802430129>.
- Hasan, Mahmud, Mohamed Akmal Marzouk, Saugat Adhikari, Thomas D. Wright, Benton P. Miller, Margarite D. Matossian, Steven Elliott, et al. 2019. "Pharmacological, Mechanistic, and Pharmacokinetic Assessment of Novel_

- Melatonin-Tamoxifen Drug Conjugates as Breast Cancer Drugs.” *Molecular Pharmacology* 96 (2): 272–96. <https://doi.org/10.1124/mol.119.116202>.
- Hill, Steven M, Victoria P Belancio, Robert T Dauchy, Shulin Xiang, Samantha Brimer, Lulu Mao, Adam Hauch, et al. 2015. “Melatonin: An Inhibitor of Breast Cancer.” *Endocrine-Related Cancer* 22 (3): R183-204. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0030>.
- Iioka, Yukiko, Takako Iwata, and Hideko Yamauchi. 2019. “Symptoms and QOL in Breast Cancer Patients Receiving Hormone Therapy in Japan.” *Breast Cancer*, July. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-00993-0>.
- Innominato, Pasquale F., Andrew S. Lim, Oxana Palesh, Mark Clemons, Maureen Trudeau, Andrea Eisen, Cathy Wang, Alex Kiss, Kathleen I. Pritchard, and Georg A. Bjarnason. 2016. “The Effect of Melatonin on Sleep and Quality of Life in Patients with Advanced Breast Cancer.” *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2883-6>.
- International Agency of Research Cancer, and World Health Organization. 2018. “GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018.” 2018. <http://globocan.iarc.fr>.
- Janz, Nancy K., Mahasin Mujahid, Lynna K. Chung, Paula M. Lantz, Sarah T. Hawley, Monica Morrow, Kendra Schwartz, and Steven J. Katz. 2007. “Symptom Experience and Quality of Life of Women Following Breast Cancer Treatment.” *Journal of Women’s Health* 16 (9): 1348–61. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0255>.
- Katz, Jennifer, Ellen L. Poleshuck, Carl H. Andrus, Laura A. Hogan, Beth F. Jung, Dale I. Kulick, and Robert H. Dworkin. 2005. “Risk Factors for Acute Pain and Its Persistence Following Breast Cancer Surgery.” *Pain* 119 (1–3): 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.008>.
- Kochan, David Z., and Olga Kovalchuk. 2015. “Circadian Disruption and Breast Cancer: An Epigenetic Link?” *Oncotarget* 6 (19): 16866. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.4343>.
- Kokkonen, K., T. Saarto, T. Mäkinen, L. Pohjola, H. Kautio, S. Järvenpää, and K. Puustjärvi-Sunabacka. 2017. “The Functional Capacity and Quality of Life of Women with Advanced Breast Cancer.” *Breast Cancer* 24 (1): 128–36. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0687-2>.
- Langford, Dale J., Steven M. Paul, Bruce Cooper, Kord M. Kober, Judy Mastick, Michelle Melisko, Jon D. Levine, et al. 2016. “Comparison of Subgroups of Breast Cancer Patients on Pain and Co-Occurring Symptoms Following Chemotherapy.” *Supportive Care in Cancer* 24 (2): 605–14. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2819-1>.
- Laste, Gabriela, Joanna Ripoll Rozisky, Wolnei Caumo, and Iraci Lucena da Silva Torres. 2015. “Short- but Not Long-Term Melatonin Administration Reduces Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats with Inflammatory Pain.” *Neuroimmunomodulation* 22 (6): 358–64. <https://doi.org/10.1159/000380912>.
- Laste, Gabriela, Joanna Ripoll Rozisky, Wolnei Caumo, and Iraci Lucena Da Silva

- Torres. 2015. "Short- but Not Long-Term Melatonin Administration Reduces Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats with Inflammatory Pain." *NeuroImmunoModulation* 22 (6): 358–64. <https://doi.org/10.1159/000380912>.
- Leysen, Laurence, David Beckwée, Jo Nijs, Roselien Pas, Thomas Bilterys, Sofie Vermeir, and Nele Adriaenssens. 2017. "Risk Factors of Pain in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Supportive Care in Cancer* 25 (12): 3607–43. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3824-3>.
- Li, Wentao, Carol Chi-Hei Kwok, Dominic Chun-Wan Chan, Amy Wing-Yin Ho, Chung-Shun Ho, Jihui Zhang, Yun Kwok Wing, Feng Wang, and Lap Ah Tse. 2019. "Disruption of Sleep, Sleep-Wake Activity Rhythm, and Nocturnal Melatonin Production in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy: Prospective Cohort Study." *Sleep Medicine* 55 (March): 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.022>.
- Li, Ya, Sha Li, Yue Zhou, Xiao Meng, Jiao-Jiao Zhang, Dong-Ping Xu, and Hua-Bin Li. 2017. "Melatonin for the Prevention and Treatment of Cancer." *Oncotarget* 8 (24): 39896–921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>.
- Lissoni, P, S Barni, M Mandalà, A Ardizzoia, F Paolorossi, M Vaghi, R Longarini, F Malugani, and G Tancini. 1999. "Decreased Toxicity and Increased Efficacy of Cancer Chemotherapy Using the Pineal Hormone Melatonin in Metastatic Solid Tumour Patients with Poor Clinical Status." *European Journal of Cancer (Oxford, England :* 1990) 35 (12): 1688–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674014>.
- LISSONI, PAOLO. 2006. "Modulation of Anticancer Cytokines IL-2 and IL-12 by Melatonin and the Other Pineal Indoles 5-Methoxytryptamine and 5-Methoxytryptophol in the Treatment of Human Neoplasms." *Annals of the New York Academy of Sciences* 917 (1): 560–67. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05421.x>.
- Lissoni, Paolo, Sofia Meregalli, Luca Nosetto, Sandro Barni, Gabriele Tancini, Vittorio Fossati, and George Maestroni. 1996. "Increased Survival Time in Brain Glioblastomas by a Radioneuroendocrine Strategy with Radiotherapy plus Melatonin Compared to Radiotherapy Alone." *Oncology* 53 (1): 43–46. <https://doi.org/10.1159/000227533>.
- Liu, Lianqi, Lavinia Fiorentino, Michelle Rissling, Loki Natarajan, Barbara A Parker, Joel E Dimsdale, Paul J Mills, Georgia Robins Sadler, and Sonia Ancoli-Israel. 2013. "Decreased Health-Related Quality of Life in Women with Breast Cancer Is Associated with Poor Sleep." *Behavioral Sleep Medicine* 11 (3): 189–206. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.660589>.
- Lôbo, Sâmya Aguiar, Ana Fátima Carvalho Fernandes, Paulo César de Almeida, Carolina Maria de Lima Carvalho, Namie Okino Sawada, Sâmya Aguiar Lôbo, Ana Fátima Carvalho Fernandes, Paulo César de Almeida, Carolina Maria de Lima Carvalho, and Namie Okino Sawada. 2014. "Qualidade de Vida Em Mulheres Com Neoplasias de Mama Em Quimioterapia." *Acta Paulista de Enfermagem* 27 (6): 554–59. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400090>.

- López, Escarlata, Alejandro de la Torre-Luque, Antonio Lazo, Julia Álvarez, and Gualberto Buela-Casal. 2016. "Assessment of Sleep Disturbances in Patients with Cancer: Cross-Sectional Study in a Radiotherapy Department." *European Journal of Oncology Nursing : The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 20 (February): 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2014.12.008>.
- Malhotra, Samir, Girish Sawhney, and Promila Pandhi. 2004. "The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science." *MedGenMed: Medscape General Medicine* 6 (2): 46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266271>.
- Mamounas, Eleftherios P. 2015. "Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer." *Annals of Surgical Oncology* 22 (5): 1425–33. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4406-6>.
- Martínez-Reza, Isela, Lorenza Díaz, David Barrera, Mariana Segovia-Mendoza, Sigifredo Pedraza-Sánchez, Giovanni Soca-Chafre, Fernando Larrea, and Rocío García-Becerra. 2019. "Calcitriol Inhibits the Proliferation of Triple-Negative Breast Cancer Cells through a Mechanism Involving the Proinflammatory Cytokines IL-1 β and TNF- α ." *Journal of Immunology Research* 2019: 6384278. <https://doi.org/10.1155/2019/6384278>.
- Masood, Shahla. 2016. "Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancers." *Women's Health (London, England)* 12 (5): 480–91. <https://doi.org/10.1177/1745505716677139>.
- Maughan, Karen L, Mark A Lutterbie, and Peter S Ham. 2010. "Treatment of Breast Cancer." *Am Fam Physician.* Vol. 81. www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1339.
- Menéndez-Menéndez, Javier, and Carlos Martínez-Campa. 2018. "Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers." *International Journal of Endocrinology* 2018: 3271948. <https://doi.org/10.1155/2018/3271948>.
- Montazeri, Ali. 2008. "Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Bibliographic Review of the Literature from 1974 to 2007." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR* 27 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-27-32>.
- More, Csaba E., Csaba Papp, Szilvia Harsanyi, Rudolf Gesztelyi, Angela Mikaczo, Gabor Tajti, Laszlo Kardos, et al. 2019. "Altered Irisin/BDNF Axis Parallels Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Patients." *Respiratory Research* 20 (1): 67. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1033-y>.
- Nicolini, Andrea, Paola Ferrari, and Michael J. Duffy. 2018. "Prognostic and Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Past, Present and Future." *Seminars in Cancer Biology* 52 (Pt 1): 56–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>.
- Oliveira Tatsch-Dias, Mirella De, Rosa Maria Levandovski, Izabel Cristina Custódio De Souza, Marcelo Gregianin Rocha, Pedro Augusto Carlos Magno Fernandes, Iraci L.S. Torres, Maria Paz L. Hidalgo, Regina P. Markus, and Wolnei Caumo. 2013. "The Concept of the Immune-Pineal Axis Tested in Patients Undergoing an Abdominal Hysterectomy." *NeuroImmunoModulation* 20 (4): 205–12. <https://doi.org/10.1159/000347160>.

- Ossipov, Michael H, Kozo Morimura, and Frank Porreca. 2014. "Descending Pain Modulation and Chronification of Pain." *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8 (2): 143–51. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>.
- Palmer, Ana Claudia Souza, Andressa Souza, Vinicius Souza dos Santos, José Antônio Crespo Cavalheiro, Fernando Schuh, Angela Erguy Zucatto, Jorge Villanova Biazus, Iraci Lucena da Silva Torres, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2019. "The Effects of Melatonin on the Descending Pain Inhibitory System and Neural Plasticity Markers in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial." *Frontiers in Pharmacology* 10: 1382. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.01382>.
- Patani, Neill, Wen G. Jiang, and Kefah Mokbel. 2011. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Predicts Adverse Pathological & Clinical Outcomes in Human Breast Cancer." *Cancer Cell International* 11 (July). <https://doi.org/10.1186/1475-2867-11-23>.
- Perry, Sheila, Theresa L Kowalski, and Chih-Hung Chang. 2007. "Quality of Life Assessment in Women with Breast Cancer: Benefits, Acceptability and Utilization." *Health and Quality of Life Outcomes* 5 (May): 24. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-24>.
- Qin, Yingyi, Yuhao Zhou, Xiao Zhang, Xin Wei, and Jia He. 2014. "Sleep Duration and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies." *International Journal of Cancer* 134 (5): 1166–73. <https://doi.org/10.1002/ijc.28452>.
- Rafie, Carlin, Yi Ning, Aiping Wang, Xiang Gao, and Robert Houlihan. 2018. "Impact of Physical Activity and Sleep Quality on Quality of Life of Rural Residents with and without a History of Cancer: Findings of the Day and Night Study." *Cancer Management and Research* 10: 5525–35. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S160481>.
- Reiter, Russel J, Sergio A Rosales-Corral, Dun-Xian Tan, Dario Acuna-Castroviejo, Lilan Qin, Shun-Fa Yang, and Kexin Xu. 2017. "Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis." *International Journal of Molecular Sciences* 18 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040843>.
- Ren, Ke, and Ronald Dubner. 2007. "Pain Facilitation and Activity-Dependent Plasticity in Pain Modulatory Circuitry: Role of BDNF-TrkB Signaling and NMDA Receptors." *Molecular Neurobiology*. Humana Press. <https://doi.org/10.1007/s12035-007-0028-8>.
- Rietman, J.S, P.U Dijkstra, H.J Hoekstra, W.H Eisma, B.G Szabo, J.W Groothoff, and J.H.B Geertzen. 2003. "Late Morbidity after Treatment of Breast Cancer in Relation to Daily Activities and Quality of Life: A Systematic Review." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 29 (3): 229–38. <https://doi.org/10.1053/ejso.2002.1403>.
- Rozisky, Joanna Ripoll, Vanessa Leal Scarabelot, Carla de Oliveira, Isabel Cristina de Macedo, Alícia Deitos, Gabriela Laste, Wolnei Caumo, and Iraci L.S. Torres. 2016. "Melatonin as a Potential Counter-Effect of Hyperalgesia Induced by Neonatal Morphine Exposure." *Neuroscience Letters* 633 (October): 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.08.027>.

- Rusch, Heather L., Pedro Guardado, Tristin Baxter, Vincent Mysliwiec, and Jessica M. Gill. 2015. "Improved Sleep Quality Is Associated with Reductions in Depression and PTSD Arousal Symptoms and Increases in IGF-1 Concentrations." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11 (6): 615–23. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4770>.
- Rute Costa, Ana, Filipa Fontes, Susana Pereira, Marta Gonçalves, Ana Azevedo, and Nuno Lunet. 2014. "Impact of Breast Cancer Treatments on Sleep Disturbances - a Systematic Review." <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.09.003>.
- Sabzichi, Mehdi, Nasser Samadi, Jamal Mohammadian, Hamed Hamishehkar, Maryam Akbarzadeh, and Ommoleila Molavi. 2016. "Sustained Release of Melatonin: A Novel Approach in Elevating Efficacy of Tamoxifen in Breast Cancer Treatment." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 145 (September): 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.04.042>.
- Samuelsson, Laura B, Dana H Bovbjerg, Kathryn A Roecklein, and Martica H Hall. 2018. "Sleep and Circadian Disruption and Incident Breast Cancer Risk: An Evidence-Based and Theoretical Review HHS Public Access." *Neurosci Biobehav Rev* 84: 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.011>.
- Sanchez-Barcelo, Emilio J, Maria D Mediavilla, Carolina Alonso-Gonzalez, and Russel J Reiter. 2012. "Melatonin Uses in Oncology: Breast Cancer Prevention and Reduction of the Side Effects of Chemotherapy and Radiation." *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21 (6): 819–31. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.681045>.
- Santos, Vinicius Souza Dos Souza Dos, Maxciel Zortea, Rael Lopes Alves, Cátia Cilene Dos Santos Naziazeno, Júlia Schirmer Saldanha, Sandra da Conceição Ribeiro de Carvalho, António Jorge da Costa Leite, et al. 2018. "Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Working Memory Training in Fibromyalgia: A Randomized Clinical Trial." *Scientific Reports* 8 (1): 12477. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z>.
- Savard, Josée, Sébastien Simard, Julie Blanchet, Hans Ivers, and Charles M. Morin. 2001. "Prevalence, Clinical Characteristics, and Risk Factors for Insomnia in the Context of Breast Cancer." *Sleep* 24 (5): 583–90. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.583>.
- Schwertner, André, Claudia C. Conceição Dos Santos, Gislene Dalferth Costa, Alícia Deitos, Andressa De Souza, Izabel Cristina Custodio De Souza, Iraci L.S. Torres, João Sabino L. Da Cunha Filho, and Wolnei Caumo. 2013. "Efficacy of Melatonin in the Treatment of Endometriosis: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Pain* 154 (6): 874–81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>.
- Scott, Jane, and E. C. Huskisson. 1976. "Graphic Representation of Pain." *Pain* 2 (2): 185–95. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(76)90114-7).
- Seely, Dugald, Ping Wu, Heidi Fritz, Deborah A. Kennedy, Teresa Tsui, Andrew J. E. Seely, and Edward Mills. 2012. "Melatonin as Adjuvant Cancer Care With and Without Chemotherapy." *Integrative Cancer Therapies* 11 (4): 293–303. <https://doi.org/10.1177/1534735411425484>.
- Sehn, Francisléa, Eduardo Chachamovich, Liliane Pinto Vidor, Letizzia Dall-Agnol, Izabel C.Custódio de Souza, Iraci L.S. Torres, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo.

2012. "Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale." *Pain Medicine (United States)* 13 (11): 1425–35. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x>.
- Sharma, Neelam, and Abhishek Purkayastha. 2017. "Factors Affecting Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Descriptive and Cross-Sectional Study with Review of Literature." *Journal of Mid-Life Health* 8 (2): 75–83. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_15_17.
- Shostak, Anton. n.d. "Molecular Sciences Circadian Clock, Cell Division, and Cancer: From Molecules to Organism." Accessed January 18, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms18040873>.
- Silva, Nádia Regina Jardim da, Gabriela Laste, Alícia Deitos, Luciana Cadore Stefani, Gustavo Cambraia-Canto, Iraci L.S. Torres, Andre R. Brunoni, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2015. "Combined Neuromodulatory Interventions in Acute Experimental Pain: Assessment of Melatonin and Non-Invasive Brain Stimulation." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9 (March). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00077>.
- Slominski, Andrzej, Desmond J. Tobin, Shigeki Shibahara, and Jacobo Wortsman. 2004. "Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation." *Physiological Reviews* 84 (4): 1155–1228. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2003>.
- Slominski, Radomir M, Russel J Reiter, Natalia Schlabritz-Loutsevitch, Rennolds S Ostrom, and Andrzej T Slominski. 2012. "Melatonin Membrane Receptors in Peripheral Tissues: Distribution and Functions." *Molecular and Cellular Endocrinology* 351 (2): 152–66. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>.
- Steeg, A.F.W. van der, J. De Vries, and J.A. Roukema. 2004. "Quality of Life and Health Status in Breast Carcinoma." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 30 (10): 1051–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.07.003>.
- Stefani, Luciana Cadore, Fabricio M. Leite, Maria da Graça L. Tarragó, Simone A. Zanette, Andressa de Souza, Stela M. Castro, and Wolnei Caumo. 2019. "BDNF and Serum S100B Levels According the Spectrum of Structural Pathology in Chronic Pain Patients." *Neuroscience Letters* 706 (July): 105–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.05.021>.
- Suter, Rachel, and James A Marcum. 2007. "The Molecular Genetics of Breast Cancer and Targeted Therapy." *Biologics: Targets & Therapy*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721311/pdf/btt-1-241.pdf>.
- Tajbakhsh, Amir, Amin Mokhtari-Zaer, Mehdi Rezaee, Fahimeh Afzaljavan, Mehdi Rivandi, Seyed Mahdi Hassanian, Gordon A Ferns, Alireza Pasdar, and Amir Avan. 2017. "Therapeutic Potentials of BDNF/TrkB in Breast Cancer; Current Status and Perspectives." *Journal of Cellular Biochemistry* 118 (9): 2502–15. <https://doi.org/10.1002/jcb.25943>.
- Tran, Thanh Huong, Ngoc Linh Trinh, Yen Hoang, Thuy Linh Nguyen, and Thu Thao Vu. 2019. "Health-Related Quality of Life Among Vietnamese Breast Cancer Women." *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center* 26 (1):

1073274819862787. <https://doi.org/10.1177/1073274819862787>.

- Tsai, Yi-Fang, Ling-Ming Tseng, Chih-Yi Hsu, Muh-Hwa Yang, Jen-Hwey Chiu, and Yi-Ming Shyr. 2017. "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) -TrkB Signaling Modulates Cancer-Endothelial Cells Interaction and Affects the Outcomes of Triple Negative Breast Cancer." *PloS One* 12 (6): e0178173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178173>.
- Vanhecke, Elsa, Eric Adriaenssens, Stéphanie Verbeke, Samuel Meignan, Emmanuelle Germain, Nathalie Berteaux, Victor Nurcombe, Xuefen Le Bourhis, and Hubert Hondermarck. 2011. "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-4/5 Are Expressed in Breast Cancer and Can Be Targeted to Inhibit Tumor Cell Survival." *Clinical Cancer Research* 17 (7): 1741–52. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1890>.
- Vargas, Sara, William K. Wohlgemuth, Michael H. Antoni, Suzanne C. Lechner, Heather A. Holley, and Charles S. Carver. 2010. "Sleep Dysfunction and Psychosocial Adaptation among Women Undergoing Treatment for Non-Metastatic Breast Cancer." *Psycho-Oncology* 19 (6): 669–73. <https://doi.org/10.1002/pon.1603>.
- Vidor, Liliane Pinto, Iraci L.S. Torres, Izabel Cristina Custodio De Souza, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2013. "Analgesic and Sedative Effects of Melatonin in Temporomandibular Disorders: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study." *Journal of Pain and Symptom Management* 46 (3): 422–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019>.
- Wang, Yi, Pengcheng Wang, Xiaoli Zheng, and Xing Du. 2018. "Therapeutic Strategies of Melatonin in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *OncoTargets and Therapy* 11: 7895–7908. <https://doi.org/10.2147/OTT.S174100>.
- Xiao, Canhua, Andrew H. Miller, Jennifer Felger, Donna Mister, Tian Liu, and Mylin A. Torres. 2016. "A Prospective Study of Quality of Life in Breast Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy." *Advances in Radiation Oncology* 1 (1): 10. <https://doi.org/10.1016/J.ADRO.2016.01.003>.
- Xie, Zizhen, Fei Chen, William A. Li, Xiaokun Geng, Changhong Li, Xiaomei Meng, Yan Feng, Wei Liu, and Fengchun Yu. 2017. "A Review of Sleep Disorders and Melatonin." *Neurological Research* 39 (6): 559–65. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>.
- Xing, Lei, Qiang He, Yuan-Yuan Wang, Hong-Yuan Li, and Guo-Sheng Ren. 2016. "Advances in the Surgical Treatment of Breast Cancer." *Chinese Clinical Oncology* 5 (3). <https://doi.org/10.21037/cco.v0i0.10519>.
- Yang, Xiaomei, Tracey A. Martin, and Wen G. Jiang. 2012. "Biological Influence of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Breast Cancer Cells." *International Journal of Oncology* 41 (4): 1541–46. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1581>.
- Yoshii, Akira, and Martha Constantine-Paton. 2010. "Postsynaptic BDNF-TrkB Signaling in Synapse Maturation, Plasticity, and Disease." *Developmental Neurobiology*. <https://doi.org/10.1002/dneu.20765>.
- Zanette, Simone Azevedo de, Rafael Vercelino, Gabriela Laste, Joanna Ripoll Rozisky,

André Schwertner, Caroline Buzzatti Machado, Fernando Xavier, et al. 2014. “Melatonin Analgesia Is Associated with Improvement of the Descending Endogenous Pain-Modulating System in Fibromyalgia: A Phase II, Randomized, Double-Dummy, Controlled Trial.” *BMC Pharmacology & Toxicology* 15 (July): 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>.

Zanette, Simone Azevedo, Jairo Alberto Dussan-Sania, Andressa Souza, Alicia Deitos, Iraci Lucena Silva Torres, and Wolnei Caumo. 2014. “Higher Serum S100B and BDNF Levels Are Correlated with a Lower Pressure-Pain Threshold in Fibromyalgia.” *Molecular Pain* 10 (August): 1744-8069-10-46. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-46>.

Zhu, Chaojuan, Yunyun Xu, Yonghong Duan, Wei Li, Li Zhang, Yang Huang, Wei Zhao, et al. 2017. “Exogenous Melatonin in the Treatment of Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Oncotarget* 8 (59): 100582-92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21504>.

7. Artigo

The effect of melatonin treatment on sleep quality in patients undergoing breast cancer chemotherapy is modulated by BDNF levels – a randomized clinical trial

Raquel Prado Thomaz^{1,2}, Vinicius Souza dos Santos, PhD^{2,3}, Maxciel Zortea, PhD^{1,2}, Ana Cláudia Souza Palmer, PhD², Iraci Lucena da Silva Torres, MD, PhD^{4,5}, Felipe Fregni, MD, PhD⁶, Wolnei Caumo, MD, PhD^{1,2,7}

1. Post-graduate Program in Medicine: Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.
2. Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.
3. Professor in Nursing Department at Universidade La Salle (Unilassale), Canoas, RS, Brazil.
4. Post-graduate Program in Pharmacology and Therapeutics, Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.
5. Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.
6. Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States
7. Pain and Palliative Care Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Department of Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

Address correspondence to: Wolnei Caumo MD, PhD. Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil. E-mail: wcaumo@hcpa.edu.br

Abstract

Context: Adjuvant chemotherapy for breast cancer (ACBC) has been associated with a disruption of the circadian rhythm. And, the poor sleep is a symptom that with other side effects such as widespread pain, fatigue, among others can reduce the quality of life,

Objective: To compare melatonin treatment with placebo pre- and during the first cycle of ACBC on sleep quality, quality of life and pain scores and are influenced by the baseline neuroplasticity state as measured by the brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Methods: Thirty-five women, ages 18 to 75 years old, were assigned to receive randomly 20 mg of oral melatonin (n=17) or placebo (n=18) 3 days pre and during 7 days of the first cycle of ACBC for a total of 10 days. The assessment instruments were Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), visual analogue scale (VAS) and European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30). Besides, serum BDNF was measured at baseline.

Results: Generalized Estimating Equations (GEE) models revealed significant melatonin effect improving the sleep quality assessed by PSQI, pain scores assessed by VAS, and quality of life by EORTC QLQ-C30. Baseline BDNF was only significantly related to variations of sleep quality from baseline in the melatonin group ($B=0.01$; $P<0.001$).

Conclusion: The present results indicate that melatonin previous and during the first cycle of ACBC blocked the disruption in the circadian rhythm induced by the chemotherapy. And, this melatonin effect is related to the neuroplasticity state at baseline as measured by the BDNF.

Key Words: *Melatonin; Sleep Quality; Neuroplasticity; Breast Cancer; BDNF; Quality of life*

Introduction

Breast cancer is one of the most prevalent diseases in the world. It is associated with high mortality despite the advances in early detection (Hamood et al. 2018; Mamounas 2015; Masood 2016). The treatment is associated with several side effects such as pain, fatigue, anxiety, depression, and sleep disorders (Fiorentino and Ancoli-Israel 2006; Fontes, Pereira, et al. 2017; Fontes, Severo, et al. 2017; López et al. 2016; Qin et al. 2014; Rafie et al. 2018). The prevalence of sleep disorders in these patients is estimated at 20 to 70% (Chen et al. 2014; M. V. Hansen et al. 2012; Innominato et al. 2016). Li et al. (2019) found that breast cancer patients have an alteration in the sleep-

wake cycle and a disruption in melatonin secretion after the first adjuvant chemotherapy cycle (W. Li et al. 2019). Although the mechanisms involved in this process are unclear, exogenous melatonin seems to be a promising option to counteracting the adverse effects of adjuvant chemotherapy for breast cancer (ACBC).

Melatonin may improve chronic pain and it has been demonstrated in different conditions as: fibromyalgia (Zanette et al. 2014; Castaño et al. 2019), temporomandibular disorders (Vidor et al. 2013) and endometriosis (Schwertner et al. 2013). Aligned with this perspective, in a recent study, we demonstrated that the melatonin's effect during the first cycle of ACBC blocked the dysfunction on the descending pain modulatory system (DPMS) (Palmer et al. 2019). In overall, this evidence pointed out that melatonin has properties to counter-act dysfunctions in neurophysiological processes related to breast cancer and perhaps to improve the effect of some anti-cancer therapies. Since low levels of this indolamine are associated with more resistance to conventional treatments such as tamoxifen and chemotherapy (Dauchy et al. 2014; Farhood et al. 2019; Hasan et al. 2019; Malhotra, Sawhney, and Pandhi 2004; Sabzichi et al. 2016; Wang et al. 2018).

Another factor associated with poor clinical outcomes and reduced survival in breast cancer is the higher level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Patani, Jiang, and Mokbel 2011; Vanhecke et al. 2011). A previous study using a panel of human breast cancer cells showed that BDNF facilitated cell proliferation and inhibited cell apoptosis (Yang, Martin, and Jiang 2012). While melatonin has a neuromodulatory effect involving the neuroplasticity process (Anwar et al. 2015), as have been shown by the changes in the levels of BDNF and TrkB found in patients treated with melatonin (Palmer et al. 2019; Santos et al. 2018; Schwertner et al. 2013; Zhu et al. 2017; da Silva et al. 2015). Although the mechanisms by which melatonin acts modulating the expression and release of neurotrophic factors are not yet well understood (Hardeland and Poeggeler 2012; Laste, Ripoll Rozisky, Caumo, and Lucena Da Silva Torres 2015), it has been hypothesized that estrogen levels regulate BDNF secretion (Rozisky et al. 2016; Schwertner et al. 2013; Laste et al. 2015).

Thus, considering that sleep disorders are a symptom with meaningful impact in the treatment of ACBC, persist a gap in the literature to study whether melatonin effects on the sleep quality pre- and during the first cycle of ACBC are related to the neuroplasticity state as assessed by the serum BDNF. Our hypothesis was that melatonin will improve sleep quality, quality of life and decrease pain levels in these patients. In addition, we aimed to test if baseline BDNF levels would predict changes in these

measures after treatment with melatonin, as well as explore correlations between sleep quality, pain and quality of life.

Methods

Study design

This explanatory randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA (Rio Grande do Sul, Brazil) performed by the Laboratory of Pain & Neuromodulation. The study was registered on <http://www.clinicaltrials.gov/> (Registration date: July 2, 2017, n° NCT03205033; Study start: January 1, 2016; End date: January 1, 2017) and the protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee Board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Institutional Review Board IRB 14-0701) in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients before participating in this study.

Participants

Patients were recruited from the Mastology and Oncology Outpatient Service of the HCPA. Inclusion criteria were women aged 18 to 75 years and scheduled for the first cycle of adjuvant chemotherapy for breast cancer. Exclusion criteria regarded previous chemotherapy and the following comorbidities: epilepsy, multiple sclerosis, cerebrovascular stroke, Body Mass Index (BMI) above 35 kg/m² and pregnancy. All evaluations were performed at the HCPA Clinical Research Center.

Intervention

The sample was randomly divided into 2 groups: one received melatonin and the other received placebo for 10 days. The intervention began 3 days prior to the first session of adjuvant chemotherapy and the intervention group received 20 mg of oral melatonin daily approximately 1 hour before bedtime. The placebo group also received capsules within the same period. Melatonin capsules were produced using crystalline melatonin with a certificate of purity (M-5250, Sigma Chemical, USA) and was produced by a compounding pharmacy. Placebo capsules contained only cellulose. The capsules and packages were physically identical and the pharmacy packed the melatonin/placebo

sequentially numbered in sealed containers. The evaluations were performed up to 4 days before the first session of chemotherapy (Before) and 7 days after chemotherapy (After).

Instruments and assessments

Primary outcome:

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

PSQI is a self-rated, validated questionnaire with 19 items that assess quality of sleep over a one-month period. It is composed of seven domains (each component score ranges from 0 to 3): subjective quality of sleep; sleep latency; sleep duration; habitual sleep efficiency; sleep disturbances; use of sleep medication and daytime dysfunction. The score has a possible range of 0 to 21. (Bertolazi et al. 2011; Rafie et al. 2018; Akman et al. 2015). For the general population the cutoff of 5 is used, but in cancer population the cutoff of 8 is recommended (Carpenter and Andrykowski, 1998).

Secondary outcomes:

Pain

Pain was assessed by the 100 mm visual analogue scale (VAS) which represents pain intensity. The VAS scores ranged from no pain (zero) to the worst possible pain (10) in the last 24 hours (Scott and Huskisson, 1976).

Quality of life

To assess the side effects of chemotherapy on quality of life it was used the 30-item EORTC QLQ-C30 health questionnaire that is divided into functional evaluation (physical, functional, emotional, cognitive and social performance), a 3 symptom scales (nausea, vomiting, pain and fatigue) and an assessment of overall health status (health and quality of life). In addition, there are 6 single items for assessing financial difficulties, dyspnea, loss of appetite, insomnia, diarrhea and constipation. High scores for functional scales and for the global health score represent a high level of functioning. High scores for symptom scales represent a high burden of symptoms. And, a 10 point change or more is considered to be clinically significant. (Kokkonen et al. 2017; Campos et al. 2018; “EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30” 2001)

Other Instruments and Assessments

Questionnaires were used to collect data such as age, BMI (body mass index), years of study and chemotherapy regimen used. Still, to build a more detailed profile of the patients, the following questionnaires were applied: Beck Depression Inventory (BDI-II) to assess depressive symptoms (Gorenstein and Andrade, 1996) and Brazilian Pain Catastrophizing Scale (B-PCS) to evaluate catastrophic thoughts related to pain (Sehn et al. 2012), both validated to Brazilian population.

Neuroplasticity factor Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

The samples were collected in plastic tubes with separator gel, centrifuged for 10 minutes at 4.500 rpm at 4°C and stored in -80°C freezer. Serum-mediator concentrations were determined using ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit (Chemicon CYT306, lower detection limit 7.8 pg/mL; EMD Millipore, Billerica, MA, USA) enzyme-linked immunosorbent-assay kits, according to the manufacturer's instructions. The data are expressed in ng/mL of blood serum.

Sample Size Considerations

The sample size was calculated in the previous randomized clinical trial to assess cognitive flexibility in breast cancer patients. (Palmer et al. 2019) Therefore, considering 36 patients (18 per group), our study would require a difference in the primary outcome (sleep quality) of a moderate effect size (Cohen's $f=0.24$) between melatonin and placebo for a generalized model for repeated measures with interactions between (treatment group) and within (time pre or post-intervention) factors (power of 80% and α of 0.05). The G-Power 3.0.10 software was used for this calculation.

Randomization, allocation concealment and blinding

Randomization was applied in blocks of 8 and 6. The total sample (36) was allocated to receive melatonin or placebo (allocation rate of 1:1). Two investigators not involved in the study used a computer program to generate the sequence and numbers were kept inside sealed envelopes. Patients were numbered according to a sequential number order. After formal consent, each patient's correspondent envelope was opened by a third researcher not involved in the outcome assessment in order to prepare the drug to be administered. Assessors and patients were unaware of the actual treatment by receiving only the drug with the patient number and name.

Statistics analysis

Descriptive statistics were done using mean, standard deviation (SD), standard error (SE) median and interquartile range (IQR). Due to most of the measures showed a non-parametric distribution (using Shapiro-Wilk test and histogram distributions), non-parametric statistic was used for inferential purposes. To test the main aim, Generalized Estimating Equations (GEE) model were used. Treatment group (melatonin or placebo) and Time (pre and post-treatment) were factors tested for main effects and interaction. The dependent variables were PSQI , EORTC QLQ-C30 (total score) and VAS (pain). Multiple pairwise comparisons used Bonferoni correction method. Effect sizes were calculated with standardized mean difference (SMD), based on estimated marginal means (M) and standard errors of the mean (SEM). To test the effects of baseline BDNF levels, Generalized Linear Models (GzLM) were implemented, with the interaction between Treatment group (melatonin and placebo) and baseline BDNF (ng/ml) for variations from baseline of each outcome. These variations were calculated as delta (Δ) = (post – pre-treatment) / pre-treatment). Spearman correlations (ρ) were used to explore the relations between Δ PSQI total score and Δ VAS (pain) and Δ EORTC QLQ-C30 in the melatonin group. Confidence intervals (CI) were based on simple bootstrapping method for 1000 samples with a level of 95%. Significance level was considered $\alpha=0.05$, two-tailed tests, and analysis were in SPSS version 21.0 (IBM Corp., 2012).

Results

Sample characteristics

For the melatonin group, one participant had to be disregarded because declined to participate during the follow-up, as seen in **Figure 1**.

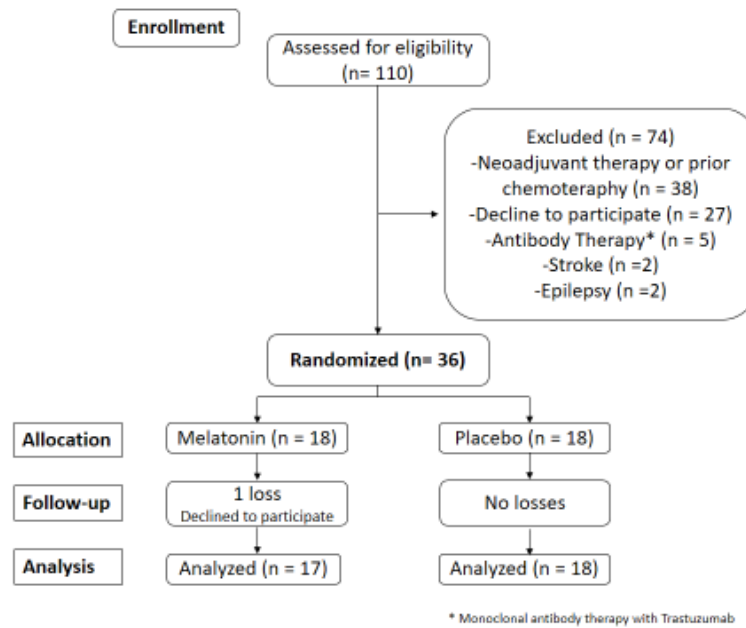


Figure 1. Flowchart of the study according to CONSORT. (Antes 2010)

The final sample was composed by 35 women undergoing the first cycle of adjuvant chemotherapy for breast cancer. Demographic and clinical characteristics are presented in **Table 1**. Randomization produced balanced groups for most of the characteristics, except in years of education.

Table 1. Sample descriptive characteristics (total n=35).

Variables	Melatonin (n=17)	Placebo (n=18)	P-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Demographic characteristics			
Age (years)	54.24 (10.59)	54.11 (9.15)	0.908
Years of study	9.29 (4.04)	6.94 (2.58)	0.083
Clinical, psychological and neuroplasticity-related measures			
PSQI (score)	8.24 (3.98)	8.44 (2.83)	0.630
EORTC QLQ-C30 (score)	43.82 (9.31)	41.50 (8.08)	0.597
VAS (pain) (mm)	51.18 (19.33)	52.78 (17.76)	0.880
BDI-II (score)	11.41 (7.73)	10.83 (5.11)	0.921
B-PCS (score)	7.65 (6.52)	8.83 (4.38)	0.253
BMI (score)	28.00 (6.14)	29.94 (5.70)	0.253
BDNF (ng/ml)	41.65 (17.72)	40.89 (23.78)	0.407
Chronic disease (positive)	n (%)	n (%)	
Hypertension	7 (41.2%)	8 (44.4%)	
Hypothyroidism	3 (17.6%)	1 (5.6%)	
Diabetes mellitus	1 (5.9%)	1 (5.6%)	

Asthma	1 (5.9%)	1 (5.6%)
Psychotropic medication (yes / no) *		
Selective serotonin reuptake inhibitors	3 (17.6%)	3 (16.7%)
Tricyclics	1 (5.9%)	2 (11.1%)
Benzodiazepines	3 (17.6%)	4 (22.2%)
Antipsychotics	1 (5.9%)	0
Chemotherapy regimens (yes / no)		
ACT (doxorubicin plus cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel) ¹	9 (52.9%)	9 (50%)
AC (doxorubicin plus cyclophosphamide) ¹	5 (29.4%)	2 (11.1%)
ACTH (doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab) ¹	2 (11.8%)	3 (16.7%)
TAC (docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide) ²	1 (5.9%)	2 (11.1%)
TC (docetaxel plus cyclophosphamide) ²	0	2 (11.1%)

Notes: BMI = body mass index; BDI-II = Beck Depression Index; B-PCS = Brazilian Pain Catastrophizing Scale; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS = visual analogue scale; BDNF = brain-derived neurotrophic factor; ¹ = Dexamethasone 20mg intravenous (IV) 30 minutes before drug administration; ² = Dexamethasone 8mg orally every 12h beginning one day prior to docetaxel administration; SD = standard deviation. P-values are based on Mann-Whitney tests.

Primary and Secondary Outcomes

Multivariate Analysis of Primary and Secondary Outcomes to Compare the Treatment Group Effect on the sleep quality (primary outcome), quality of life and pain scores

When comparing treatment groups for the sleep quality, pain and quality of life, and considering measures pre- and post-treatment, GEE models revealed significant relations for all outcomes. Descriptive and inferential data are presented in **Table 2**. Significant main effects of treatment group were found for PSQI (P=0.004) and VAS (pain) (P<0.001). No significant main effect was found for Time (P>0.05). Interactions were significant for all outcomes (P<0.001).

For PSQI and VAS (pain), melatonin group showed a significant enhancement in sleep quality (38.6%) and decrease in pain levels (58.6%) from pre -to post-treatment, while a significant increase in sleep problems and pain levels were found for the placebo. After treatment, patients who received melatonin reported better sleep quality and lower

pain levels. All differences had a $P < 0.001$. Effect sizes for these differences after treatment were $SMD = 1.87$ for PSQI (melatonin: $M = 5.06$; $SE = 0.79$; placebo: $M = 11.06$; $SE = 0.77$) and $SMD = 2.80$ (melatonin: $M = 21.18$; $SE = 6.38$; placebo: $M = 77.22$; $SE = 3.31$).

For EORTC QLQ-C30, melatonin was associated with an increase of quality of life (10.9%; $P < 0.001$), while placebo was associated with a decrease ($P = 0.011$). However, a marginally non-significant difference was found between groups after treatment ($P = 0.057$). **Figure 2** shows these relations.

Table 2. Comparisons between melatonin and placebo from pre- to post-treatment on quality of life, sleep quality and pain levels (total $n = 35$).

Outcome	Time	Treatment group		Group effect		Time effect		Interaction Group*Time	
		Melatonin Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Wald test	P	Wald test	P	Wald test	P
PSQI	Pre	8.24 (0.94)	8.44 (0.65)	8.44	0.004	0.72	0.397	75.08	<0.001
	Post	5.06 (0.79)	11.06 (0.77)						
VAS (pain)	Pre	51.18 (4.55)	52.78 (4.07)	22.64	<0.001	0.99	0.320	95.10	<0.001
	Post	21.18 (6.38)	77.22 (3.32)						
EORTC QLQ-C30	Pre	43.82 (2.19)	41.5 (1.85)	1.11	0.292	0.23	0.631	22.63	<0.001
	Post	39.06 (2.00)	47.33 (2.49)						

Notes: PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS = visual analogue scale; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; SD = standard deviation.

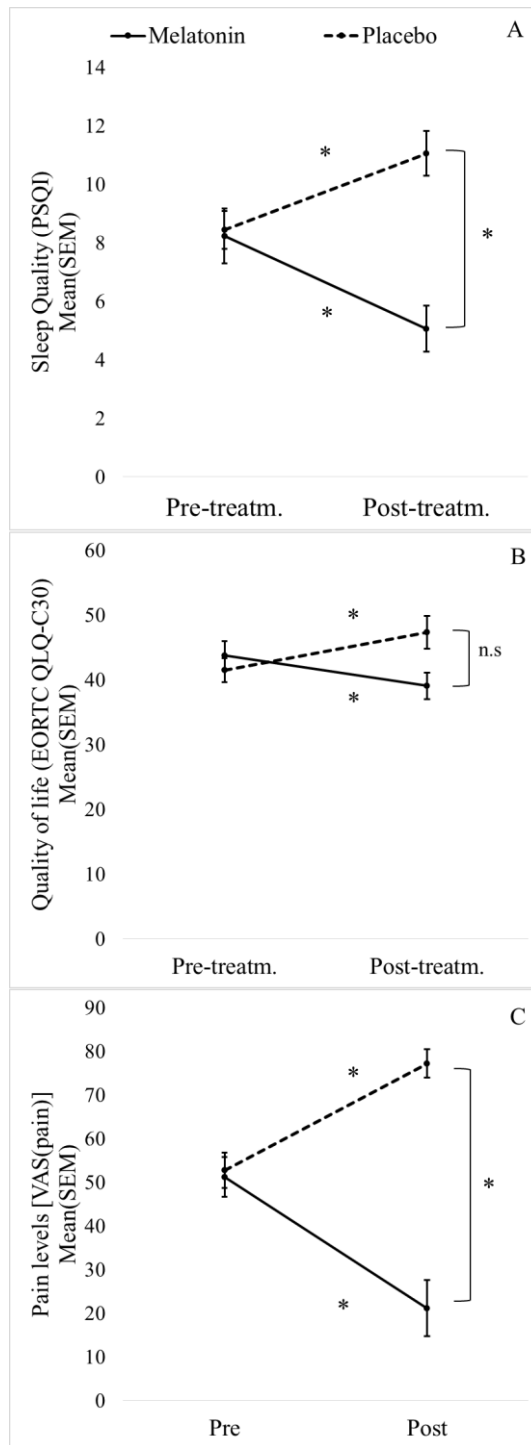


Figure 2. Interaction effects between treatment group (melatonin and placebo) and time (pre and post-treatment) for Sleep Quality (2A), Quality of life (2B) and Pain levels (2C).
* P<0.05

Melatonin's' effect on sleep quality and pain scores considering the neuroplasticity state assessed by the BDNF

The Δ -values of means (Δ -means) of each group (mean at treatment end minus mean before treatment) and the mean difference between the melatonin vs. placebo group, compared using GzLM and adjusted for multiple comparisons showed a significant interaction effects between treatment group and time for both outcomes (sleep quality and pain levels). To examine the impact of neuroplasticity on the treatment effect we tested if baseline levels of serum BDNF would influence in the Δ -values changes of these outcomes. GzLM revealed a main effect of group for variation in the (Δ) of sleep quality (Wald test=32.94; $P<0.001$) and the pain scores (Δ -value) (Wald test=21.27; $P<0.001$). We found a significant interaction between baseline BDNF and treatment effect for the sleep quality (Wald test=17.44; $P<0.001$), but this effect was not found for pain scores (Δ -value) (Wald test=2.39; $P=0.303$). **Table 3** showed this analysis and indicates that higher levels of baseline BDNF were associated with smaller improvements in sleep quality.

Table 3. Parameters estimates of the generalized linear model for variations from baseline of sleep quality and pain levels between treatment groups and its interaction with baseline BDNF.

Parameter	B	SEM	P-value	Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
					Lower	Upper
ΔSleep Quality (PSQI total score)						
(Intercept)	0.44	0.17	0.010	1.55	1.11	2.15
Melatonin	-1.17	0.20	<0.001	0.31	0.21	0.46
Placebo	0 ^a	-	-	-	-	-
Melatonin*baseline BDNF	0.01	0.00	<0.001	1.01	1.00	1.01
Placebo*baseline BDNF	<0.00	0.00	0.726	1.00	0.99	1.00
ΔPain levels (VAS [pain] total score)						
(Intercept)	0.86	0.24	<0.001	2.37	1.48	3.81
Melatonin	-1.81	0.39	<0.001	0.16	0.08	0.35
Placebo	0 ^a	-	-	-	-	-
Melatonin*baseline BDNF	0.01	0.01	0.225	1.01	0.99	1.02
Placebo*baseline BDNF	0.00	0.01	0.338	1.00	0.99	1.01

Notes. Parameters estimates based on Generalized linear models. PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS = visual analogue scale; B = unstandardized regression coefficient; SEM = standard error of the mean; Exp(B) = exponentiated unstandardized regression coefficient (odds ratio). ^a Group is the reference value.

Spearman correlation analysis indicates an effect of Rho (ρ)=0.64 for this relationship. **Figure 3** illustrates this data.

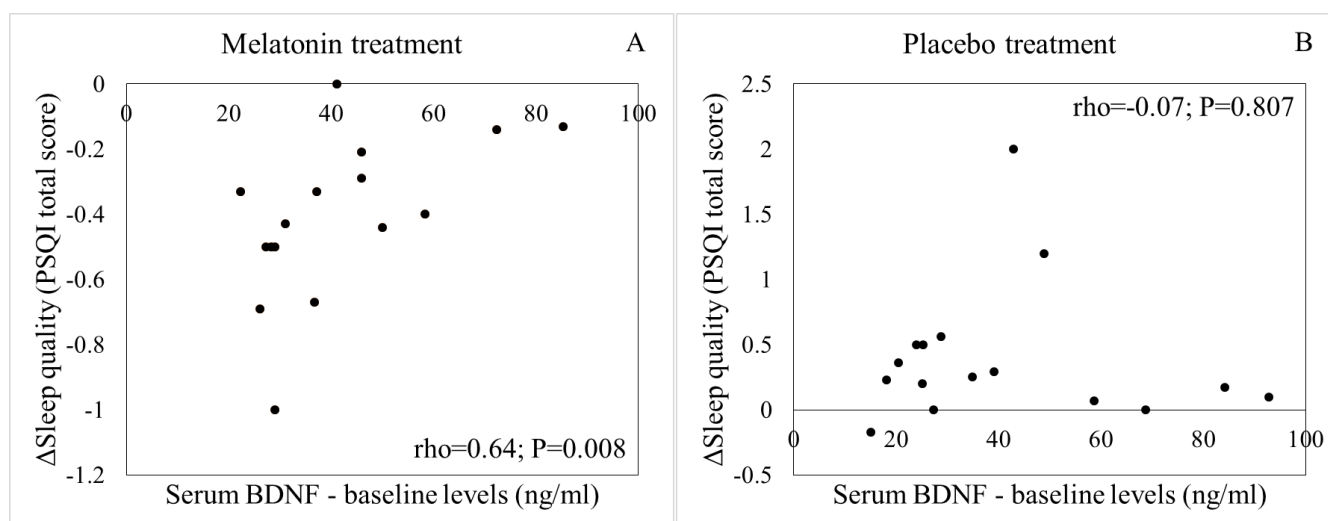


Figure 3. Scatterplot for the relation between Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (total score) and BDNF levels at baseline, for melatonin (3A) and placebo (3B) treatment groups.

Relation between treatment with melatonin in sleep quality, pain levels and quality of life

Finally, correlations between variations of sleep quality, pain levels and quality of life in the melatonin group were explored. Spearman tests revealed positive significant correlations between Δ PSQI and Δ VAS (pain) ($\rho=0.54$; $P=0.026$; 95% CI=0.08 – 0.86) and between Δ PSQI and Δ EORTC QLQ-C30 ($\rho=0.60$; $P=0.010$; 95% CI=0.14– 0.86). No significant relation was found between Δ VAS (pain) and Δ EORTC QLQ-C30.

Side effects

No significant side effects were found with this dose of melatonin, as previously reported in the literature (LISSONI 2006; Malhotra, Sawhney, and Pandhi 2004).

Discussion

The data of the present investigation indicated that administration of exogenous melatonin before the first cycle of adjuvant chemotherapy improved sleep quality, reduced pain levels and had a trend for an increase in quality of life. In addition, the better sleep quality correlated with improvements in quality of life and pain. These findings confirm that melatonin effect blocked the circadian disruption when used prior and during the first cycle of ACBC. Most interesting, higher levels of baseline serum BDNF were

associated with smaller variations in sleep quality improvement obtained with the use of melatonin. This neuroplasticity-dependent effect indicates that melatonin can have a neuromodulatory mechanism of action. It is not clear yet which neural and physiological characteristics influence the relationship between melatonin and BDNF, but it is known that melatonin per se has an effect of reducing BDNF levels, evidenced in previous clinical trials (Palmer et al. 2019; Zhu et al. 2017; Schwertner et al. 2013; da Silva et al. 2015) and in preclinical studies (Laste et al. 2015).

The effect of melatonin on sleep quality and the trend in improving quality of life reinforces previous findings (Anwar et al. 2015; Vargas et al. 2010; Rusch et al. 2015), although it steps further when considering that it was possible to observe effects after a short-term administration period (10 days). Improvement in sleep quality with melatonin compared with placebo has also been demonstrated by Chen et al. (2014) who evidenced an improvement in the overall PSQI score with a 1.67 point drop in the melatonin group score, it is noteworthy that there is no definite value of change in score that is considered clinically significant (Chen et al., 2014). Innominato et al. (2016) evidenced that melatonin may generate relevant clinical changes in patients with metastatic breast cancer by evaluating clinical sleep parameters without, however, obtaining alterations in the parameters evaluated by actigraphy (Innominato et al., 2016). It remains to be clarified, however, which sleep aspects change predominantly with the use of melatonin, considering sleep quality is a subjective appreciation that may reflect sleep duration, sleep efficiency, number of nighttime awakenings, and so on.

Also, the association between baseline BDNF and sleep quality only in the melatonin treatment group confers to our findings a possibility to infer neuromodulatory aspect of melatonin, which a recent review of the uses of melatonin agrees with (Anwar et al. 2015). It has been shown that daytime sleepiness, in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients, is dependent on BDNF levels (More et al. 2019). Also, it is believed that G-proteins-mediated signalling and extracellular signal-regulated kinase (ERK) may contribute to the reduction of BDNF (Ahmed et al. 2013).

Melatonin effects on quality of life is not only seen in cancer patients, but in other conditions, such as fibromyalgia (Castaño et al. 2019). Some studies have investigated the relationship between reduced sleep quality associated with worst quality of life (Dickerson, Connors, Fayad, & Dean, 2014; Liu et al., 2013; Jones et al., 2015). Although a better sleep quality correlated with the improvement in quality of life and pain, a cause-effect relationship cannot be established and no relation between reduced pain levels and

quality of life was found in our study (Caumo et al. 2019; Vidor et al. 2013). Previous studies have shown that the effect of melatonin on altering pain levels occurred independently of improving sleep quality, suggesting that melatonin can have a neuromodulatory effect and may act directly on pain pathways or in pain regulating mediators (Rozisky et al. 2016; Caumo et al. 2007; Schwertner et al. 2013). In addition, melatonin improvement in pain levels corroborates findings from previous studies with other chronic pain models such as endometriosis and fibromyalgia (Zanette et al. 2014; Vidor et al. 2013).

In relation to limitations, the short period of melatonin administration and the lack of a follow-up prevents from extrapolating on the long-term effects of melatonin use in the quality of sleep for this population. Future studies may focus on longer administration periods and follow-ups of 3 to 6 months after treatment end. Although based on previous RCT, we believe our sample size was adequate here, since we found a large effect size for melatonin on sleep quality and pain levels. Our conclusions are restricted to the instruments we used and the population tested. Other tools to assess sleep and circadian rhythm, such as actigraphy, would clarify if melatonin had only an impact on subjective evaluations of sleep or in more objective parameters too, such as total sleep time, wake after sleep onset and sleep latency. Pain experiences over the last days or weeks and its impact on daily activities and emotions should also enrich pain assessment, since only pain levels in the last 24h were investigated.

Further investigation is needed on all mechanisms involved in the disruption of melatonin secretion, which may be related to the initiation of chemotherapy and to the increase in TNF- α levels secondary to chemotherapy and cancer (De Oliveira Tatsch-Dias et al. 2013; Martínez-Reza et al. 2019; Blask 2009). In addition, it is fundamental to establish the processes involved in circadian rhythm disruptions, quality of life and sleep disorders. Because it is known that, the worsening of sleep quality has several clinical repercussions, among them: more fatigue, less quality of life, pain and worse clinical outcomes (Rafie et al. 2018).

Conclusion

Melatonin might be an adjuvant therapy to reduce pain and improve quality of life in breast cancer patients undergoing the first cycle of adjuvant chemotherapy. There is also benefit in using melatonin to improve sleep quality, however response to melatonin

may be mediated by the neuroplasticity marker BDNF. These findings are related to the neuromodulatory role of melatonin and its interaction with neurotrophins such as BDNF. Moreover, interventions on sleep disturbance can improve quality of life and minimize side effects of treatment.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Author contributions

A.C.S.P. conceived and designed the study, planned and executed the assessments and data collection. WC conceived the study and participated in its design, coordination, sequence alignment and drafting of the manuscript. R.P.T., M.Z. and V.S.S participated in the statistical analysis, data interpretation of this study and drafting of the manuscript.

Funding

This work was supported by the following Brazilian agencies: Committee for the Development of Higher Education Personnel (CAPES PNPd [Grant to 2015]); National Council for Scientific and Technological Development [(CNPq (Research grant: IT 302345/2011-6 and WC 30 1256/ 201 3-6)]; Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Fund (FIPE: 14-0701); Foundation for Research of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS); Studies and Projects Financing Agency (FINEP: 1245/13).

Acknowledgments

The authors thanks the Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences at the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), the Post-graduation Program in Pharmacology and Therapeutics, Department of Pharmacology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) and the Laboratory of Pain & Neuromodulation of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) for supporting this research.

References

Ahmed, Hanaa H., Selim F. Estefan, Ehab M. Mohamd, Abd El Razik H. Farrag, and Rania S. Salah. 2013. "Does Melatonin Ameliorate Neurological Changes Associated with Alzheimer's Disease in Ovariectomized Rat Model?" *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 28 (4): 381–89. <https://doi.org/10.1007/s12291->

- Akman, Tulay, Tugba Yavuzsen, Zeynep Sevgen, Hulya Ellidokuz, and Ahmet Ugur Yilmaz. 2015. "Evaluation of Sleep Disorders in Cancer Patients Based on Pittsburgh Sleep Quality Index." *European Journal of Cancer Care* 24 (4): 553–59. <https://doi.org/10.1111/ecc.12296>.
- Alberto, Mário, Dantas Loures Da Costa, Sabrina Rossi, and Perez Chagas. 2013. "Quimioterapia Neoadjuvante No Câncer de Mama Operável: Revisão Da Literatura Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Literature Review Quimioterapia Neoadjuvante En Câncer de Mama Operable: Revisión de La Literatura." *Revista Brasileira de Cancerologia*. Vol. 59. www.ncbi.nlm.nih.gov/.
- Ancoli-Israel, Sonia, Lianqi Liu, Michelle Rissling, Loki Natarajan, Ariel B Neikrug, Barton W Palmer, Paul J Mills, Barbara A Parker, Georgia Robins Sadler, and Jeanne Maglione. 2014. "Sleep, Fatigue, Depression, and Circadian Activity Rhythms in Women with Breast Cancer before and after Treatment: A 1-Year Longitudinal Study." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (9): 2535–45. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2204-5>.
- Antes, Gerd. 2010. "The New CONSORT Statement." *BMJ (Online)*, March 27, 2010. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1432>.
- Anwar, Md Jamir, Bala Yauri Muhammad, Ahmed Abdulsabour Bader, Mahfoudh Abdulghani, Danish Mahmood, and Mohammed Haider. 2015. "An Insight into the Scientific Background and Future Perspectives for the Potential Uses of Melatonin." *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* 2 (3): 139–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2015.05.003>.
- Bathina, Siresha, and Undurti N Das. 2015. "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Clinical Implications." *Archives of Medical Science: AMS* 11 (6): 1164–78. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>.
- Begliuomini, S., E. Casarosa, N. Pluchino, E. Lenzi, M. Centofanti, L. Freschi, M. Pieri, A.D. Genazzani, S. Luisi, and Andrea R. Genazzani. 2007. "Influence of Endogenous and Exogenous Sex Hormones on Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor." *Human Reproduction* 22 (4): 995–1002. <https://doi.org/10.1093/humrep/del479>.
- Bensi, Carolina Games, Arinilda Silva Campos, Renata Midori Harada, Karina Ragazzo Oliani, Rodrigo Perez Ranzatti, Eliana Sueco Tibana Samano, Marina Sahade Gonçalves, and Auro del Giglio. 2006. "Aceitação de Quimioterapia Por Brasileiras Com Câncer de Mama." *Revista Da Associação Médica Brasileira* 52 (1): 17–22. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000100016>.
- Bertolazi, Alessandra Naimaier, Simone Chaves Fagondes, Leonardo Santos Hoff, Eduardo Giacomolli Dartora, Iلسis Cristine da Silva Miozzo, Maria Emília Ferreira de Barba, and Sérgio Saldanha Menna Barreto. 2011. "Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index." *Sleep Medicine* 12 (1): 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>.
- Botelho, Leonardo M., Leon Morales-Quezada, Joanna R. Rozisky, Aline P. Brietzke,

- Iraci L. S. Torres, Alicia Deitos, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2016. "A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain." *Frontiers in Human Neuroscience* 10 (June). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00308>.
- "Breast Cancer (BC) Factsheets." 2014. www.encl.eu.
- Brietzke, Aline Patrícia, Luciana Conceição Antunes, Fabiana Carvalho, Jessica Elkifury, Assunta Gasparin, Paulo Roberto Stefani Sanches, Danton Pereira da Silva Junior, et al. 2019. "Potency of Descending Pain Modulatory System Is Linked with Peripheral Sensory Dysfunction in Fibromyalgia." *Medicine* 98 (3): e13477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013477>.
- Burckhardt, Carol S, and Kim D Jones. 2005. "Effects of Chronic Widespread Pain on the Health Status and Quality of Life of Women after Breast Cancer Surgery." *Health and Quality of Life Outcomes* 3 (April): 30. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-30>.
- Caffo, Orazio, Maurizio Amichetti, Antonella Ferro, Antonio Lucenti, Francesco Valduga, and Enzo Galligioni. 2003. "Pain and Quality of Life after Surgery for Breast Cancer." *Breast Cancer Research and Treatment* 80 (1): 39–48. <https://doi.org/10.1023/A:1024435101619>.
- Calastretti, Angela, Giuliana Gatti, Valeria Lucini, Silvana Dugnani, Gianfranco Canti, Francesco Scaglione, and Annamaria Bevilacqua. 2018. "Melatonin Analogue Antiproliferative and Cytotoxic Effects on Human Prostate Cancer Cells." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (5). <https://doi.org/10.3390/ijms19051505>.
- Campos, Juliana Alvares Duarte Bonini, Maria Cláudia Bernardes Spexoto, Wanderson Roberto da Silva, Sergio Vicente Serrano, and João Marôco. 2018. "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30: Factorial Models to Brazilian Cancer Patients." *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 16 (1): eAO4132. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018ao4132>.
- Carioli, Greta, Matteo Malvezzi, Teresa Rodriguez, Paola Bertuccio, Eva Negri, and Carlo La Vecchia. 2018. "Trends and Predictions to 2020 in Breast Cancer Mortality: Americas and Australasia." *The Breast* 37 (February): 163–69. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.004>.
- Carpenter, Janet S., and Michael A. Andrykowski. 1998. "Psychometric Evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index." *Journal of Psychosomatic Research* 45 (1): 5–13. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00298-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00298-5).
- Casso, Deborah, Diana SM Buist, and Stephen Taplin. 2004. "Quality of Life of 5–10 Year Breast Cancer Survivors Diagnosed between Age 40 and 49." *Health and Quality of Life Outcomes* 2: 25. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-25>.
- Castaño, M. Yolanda, Maria Garrido, Ana Beatriz Rodríguez, and M. Ángeles Gómez. 2019. "Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol Levels in Fibromyalgia." *Biological Research for Nursing* 21 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1177/1099800418811634>.

- Caumo, Wolnei, Maria Paz Hidalgo, Andressa Souza, Iraci L S Torres, and Luciana C Antunes. 2019. "Melatonin Is a Biomarker of Circadian Dysregulation and Is Correlated with Major Depression and Fibromyalgia Symptom Severity." *Journal of Pain Research* 12: 545–56. <https://doi.org/10.2147/JPR.S176857>.
- Caumo, Wolnei, Fernanda Torres, Nívio L. Moreira, Jorge A.S. Auzani, Cristiano A. Monteiro, Gustavo Londero, Diego F.M. Ribeiro, and Maria Paz L. Hidalgo. 2007. "The Clinical Impact of Preoperative Melatonin on Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy." *Anesthesia and Analgesia* 105 (5): 1263–71. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000282834.78456.90>.
- Cecilio, Adma Poliana, Erika Tomie Takakura, Jaqueline Janaina Jumes, Jeane Wilhelm Dos Santos, Ana Cristina Herrera, Vanessa Jacob Victorino, and Carolina Panis. 2015. "Breast Cancer in Brazil: Epidemiology and Treatment Challenges." *Breast Cancer (Dove Medical Press)* 7: 43–49. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S50361>.
- Chen, Wendy Y., Anita Giobbie-Hurder, Kathryn Gantman, Jennifer Savoie, Rochelle Scheib, Leroy M. Parker, and Eva S. Schernhammer. 2014a. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Melatonin on Breast Cancer Survivors: Impact on Sleep, Mood, and Hot Flashes." *Breast Cancer Research and Treatment* 145 (2): 381–88. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2944-4>.
- Chen, Wendy Y., Anita Giobbie-Hurder, Kathryn Gantman, Jennifer Savoie, Rochelle Scheib, Leroy M Parker, and Eva S Schernhammer. 2014b. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Melatonin on Breast Cancer Survivors: Impact on Sleep, Mood, and Hot Flashes." *Breast Cancer Research and Treatment* 145 (2): 381–88. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2944-4>.
- Cowansage, Kiriana, Joseph LeDoux, and Marie-H. Monfils. 2012. "Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity." *Current Molecular Pharmacology* 3 (1): 12–29. <https://doi.org/10.2174/1874467211003010012>.
- Dauchy, Robert T., Shulin Xiang, Lulu Mao, Samantha Brimer, Melissa A. Wren, Lin Yuan, Muralidharan Anbalagan, et al. 2014. "Circadian and Melatonin Disruption by Exposure to Light at Night Drives Intrinsic Resistance to Tamoxifen Therapy in Breast Cancer." *Cancer Research* 74 (15): 4099–4110. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3156>.
- Dickerson, Suzanne S, Laurie M Connors, Ameera Fayad, and Grace E Dean. 2014. "Sleep-Wake Disturbances in Cancer Patients: Narrative Review of Literature Focusing on Improving Quality of Life Outcomes." *Nature and Science of Sleep* 6: 85–100. <https://doi.org/10.2147/NSS.S34846>.
- "EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30." 2001. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
- Erren, T.C., P. Morfeld, R.G. Foster, R.J. Reiter, J.V. Groß, and I.K. Westermann. 2016. "Sleep and Cancer: Synthesis of Experimental Data and Meta-Analyses of Cancer Incidence among Some 1,500,000 Study Individuals in 13 Countries." *Chronobiology International* 33 (4): 325–50. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1149486>.

- Farhood, Bagher, Nasser Hashemi Goradel, Keywan Mortezaee, Neda Khanlarkhani, Masoud Najafi, and Amirhossein Sahebkar. 2019. "Melatonin and Cancer: From the Promotion of Genomic Stability to Use in Cancer Treatment." *Journal of Cellular Physiology* 234 (5): 5613–27. <https://doi.org/10.1002/jcp.27391>.
- Ferracioli-Oda, Eduardo, Ahmad Qawasmi, and Michael H Bloch. 2013. "Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders." *PloS One* 8 (5): e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
- Ferrell, Betty R., Cheryl Wisdom, and Carol Wenzl. 1989. "Quality of Life as an Outcome Variable in the Management of Cancer Pain." *Cancer* 63 (11): 2321–27. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890601\)63:11<2321::AID-CNCR2820631142>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890601)63:11<2321::AID-CNCR2820631142>3.0.CO;2-T).
- Fiorentino, Lavinia, and Sonia Ancoli-Israel. 2006. "Insomnia and Its Treatment in Women with Breast Cancer." *Sleep Medicine Reviews* 10 (6): 419–29. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2006.03.005>.
- Fontes, Filipa, Susana Pereira, Ana Rute Costa, Marta Gonçalves, and Nuno Lunet. 2017. "The Impact of Breast Cancer Treatments on Sleep Quality 1 Year after Cancer Diagnosis." *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3777-6>.
- Fontes, Filipa, Milton Severo, Marta Gonçalves, Susana Pereira, and Nuno Lunet. 2017. "Trajectories of Sleep Quality during the First Three Years after Breast Cancer Diagnosis." <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.022>.
- Fortner, Barry V, Edward J Stepanski, Stephanie C Wang, Sarah Kasprovicz, and H.Heith Durrence. 2002. "Sleep and Quality of Life in Breast Cancer Patients." *Journal of Pain and Symptom Management* 24 (5): 471–80. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00500-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00500-6).
- Giudice, Aldo, Anna Crispo, Maria Grimaldi, Andrea Polo, Sabrina Bimonte, Mario Capunzo, Alfonso Amore, et al. 2018. "The Effect of Light Exposure at Night (LAN) on Carcinogenesis via Decreased Nocturnal Melatonin Synthesis." *Molecules* 23 (6): 1308. <https://doi.org/10.3390/molecules23061308>.
- Gorenstein, C., and L. Andrade. 1996. "Validation of a Portuguese Version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 29 (4): 453–57.
- Gradishar, William J, Jame Abraham, Rebecca Aft, Doreen Agnese, Kimberly H Allison, Sarah L Blair, Harold J Burstein, et al. 2019. "NCCN Guidelines - Breast Cancer." https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Hamood, Rola, Hatem Hamood, Ilya Merhasin, and Lital Keinan-Boker. 2018. "Chronic Pain and Other Symptoms among Breast Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Effects on Quality of Life." *Breast Cancer Research and Treatment* 167 (1): 157–69. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4485-0>.
- Hansen, Melissa Voigt. 2014. "Chronobiology, Cognitive Function and Depressive Symptoms in Surgical Patients." *Danish Medical Journal* 61 (9): B4914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186550>.

- Hansen, Melissa Voigt, Michael Tvilling Madsen, Lærke Toftgård Andersen, Ida Hageman, Lars Simon Rasmussen, Susanne Bokmand, Jacob Rosenberg, and Ismail Gögenur. 2014. "Effect of Melatonin on Cognitive Function and Sleep in Relation to Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *International Journal of Breast Cancer* 2014: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/416531>.
- Hansen, Melissa Voigt, Michael Tvilling Madsen, Ida Hageman, Lars Simon Rasmussen, Susanne Bokmand, Jacob Rosenberg, and Ismail Gögenur. 2012. "The Effect of MELatOnin on Depression, AnxietY, Cognitive Function and Sleep Disturbances in Patients with Breast Cancer. The MELODY Trial: Protocol for a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial." *BMJ Open* 2 (1): e000647. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000647>.
- Hardeland, R., and B. Poeggeler. 2012. "Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonists: Actions and Metabolism in the Central Nervous System." *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 12 (3): 189–216. <https://doi.org/10.2174/187152412802430129>.
- Hasan, Mahmud, Mohamed Akmal Marzouk, Saugat Adhikari, Thomas D. Wright, Benton P. Miller, Margarite D. Matossian, Steven Elliott, et al. 2019. "Pharmacological, Mechanistic, and Pharmacokinetic Assessment of Novel Melatonin-Tamoxifen Drug Conjugates as Breast Cancer Drugs." *Molecular Pharmacology* 96 (2): 272–96. <https://doi.org/10.1124/mol.119.116202>.
- Hill, Steven M, Victoria P Belancio, Robert T Dauchy, Shulin Xiang, Samantha Brimer, Lulu Mao, Adam Hauch, et al. 2015. "Melatonin: An Inhibitor of Breast Cancer." *Endocrine-Related Cancer* 22 (3): R183-204. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0030>.
- Iioka, Yukiko, Takako Iwata, and Hideko Yamauchi. 2019. "Symptoms and QOL in Breast Cancer Patients Receiving Hormone Therapy in Japan." *Breast Cancer*, July. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-00993-0>.
- Innominato, Pasquale F., Andrew S. Lim, Oxana Palesh, Mark Clemons, Maureen Trudeau, Andrea Eisen, Cathy Wang, Alex Kiss, Kathleen I. Pritchard, and Georg A. Bjarnason. 2016. "The Effect of Melatonin on Sleep and Quality of Life in Patients with Advanced Breast Cancer." *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2883-6>.
- International Agency of Research Cancer, and World Health Organization. 2018. "GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018." 2018. <http://globocan.iarc.fr>.
- Janz, Nancy K., Mahasin Mujahid, Lynna K. Chung, Paula M. Lantz, Sarah T. Hawley, Monica Morrow, Kendra Schwartz, and Steven J. Katz. 2007. "Symptom Experience and Quality of Life of Women Following Breast Cancer Treatment." *Journal of Women's Health* 16 (9): 1348–61. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0255>.
- Katz, Jennifer, Ellen L. Poleshuck, Carl H. Andrus, Laura A. Hogan, Beth F. Jung, Dale I. Kulick, and Robert H. Dworkin. 2005. "Risk Factors for Acute Pain and Its Persistence Following Breast Cancer Surgery." *Pain* 119 (1–3): 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.008>.

- Kochan, David Z., and Olga Kovalchuk. 2015. "Circadian Disruption and Breast Cancer: An Epigenetic Link?" *Oncotarget* 6 (19): 16866. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.4343>.
- Kokkonen, K., T. Saarto, T. Mäkinen, L. Pohjola, H. Kautio, S. Järvenpää, and K. Puustjärvi-Sunabacka. 2017. "The Functional Capacity and Quality of Life of Women with Advanced Breast Cancer." *Breast Cancer* 24 (1): 128–36. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0687-2>.
- Langford, Dale J., Steven M. Paul, Bruce Cooper, Kord M. Kober, Judy Mastick, Michelle Melisko, Jon D. Levine, et al. 2016. "Comparison of Subgroups of Breast Cancer Patients on Pain and Co-Occurring Symptoms Following Chemotherapy." *Supportive Care in Cancer* 24 (2): 605–14. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2819-1>.
- Laste, Gabriela, Joanna Ripoll Rozisky, Wolnei Caumo, and Iraci Lucena da Silva Torres. 2015. "Short- but Not Long-Term Melatonin Administration Reduces Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats with Inflammatory Pain." *Neuroimmunomodulation* 22 (6): 358–64. <https://doi.org/10.1159/000380912>.
- Laste, Gabriela, Joanna Ripoll Rozisky, Wolnei Caumo, and Iraci Lucena Da Silva Torres. 2015. "Short- but Not Long-Term Melatonin Administration Reduces Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats with Inflammatory Pain." *NeuroImmunoModulation* 22 (6): 358–64. <https://doi.org/10.1159/000380912>.
- Leysen, Laurence, David Beckwée, Jo Nijs, Roselien Pas, Thomas Bilterys, Sofie Vermeir, and Nele Adriaenssens. 2017. "Risk Factors of Pain in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Supportive Care in Cancer* 25 (12): 3607–43. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3824-3>.
- Li, Wentao, Carol Chi-Hei Kwok, Dominic Chun-Wan Chan, Amy Wing-Yin Ho, Chung-Shun Ho, Jihui Zhang, Yun Kwok Wing, Feng Wang, and Lap Ah Tse. 2019. "Disruption of Sleep, Sleep-Wake Activity Rhythm, and Nocturnal Melatonin Production in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy: Prospective Cohort Study." *Sleep Medicine* 55 (March): 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.022>.
- Li, Ya, Sha Li, Yue Zhou, Xiao Meng, Jiao-Jiao Zhang, Dong-Ping Xu, and Hua-Bin Li. 2017. "Melatonin for the Prevention and Treatment of Cancer." *Oncotarget* 8 (24): 39896–921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>.
- Lissoni, P, S Barni, M Mandalà, A Ardizzoia, F Paolorossi, M Vaghi, R Longarini, F Malugani, and G Tancini. 1999. "Decreased Toxicity and Increased Efficacy of Cancer Chemotherapy Using the Pineal Hormone Melatonin in Metastatic Solid Tumour Patients with Poor Clinical Status." *European Journal of Cancer (Oxford, England :* 1990) 35 (12): 1688–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674014>.
- LISSONI, PAOLO. 2006. "Modulation of Anticancer Cytokines IL-2 and IL-12 by Melatonin and the Other Pineal Indoles 5-Methoxytryptamine and 5-Methoxytryptophol in the Treatment of Human Neoplasms." *Annals of the New York Academy of Sciences* 917 (1): 560–67. <https://doi.org/10.1111/j.1749->

- Lissoni, Paolo, Sofia Meregalli, Luca Nosetto, Sandro Barni, Gabriele Tancini, Vittorio Fossati, and George Maestroni. 1996. "Increased Survival Time in Brain Glioblastomas by a Radioneuroendocrine Strategy with Radiotherapy plus Melatonin Compared to Radiotherapy Alone." *Oncology* 53 (1): 43–46. <https://doi.org/10.1159/000227533>.
- Liu, Lianqi, Lavinia Fiorentino, Michelle Rissling, Loki Natarajan, Barbara A Parker, Joel E Dimsdale, Paul J Mills, Georgia Robins Sadler, and Sonia Ancoli-Israel. 2013. "Decreased Health-Related Quality of Life in Women with Breast Cancer Is Associated with Poor Sleep." *Behavioral Sleep Medicine* 11 (3): 189–206. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.660589>.
- Lôbo, Sâmya Aguiar, Ana Fátima Carvalho Fernandes, Paulo César de Almeida, Carolina Maria de Lima Carvalho, Namie Okino Sawada, Sâmya Aguiar Lôbo, Ana Fátima Carvalho Fernandes, Paulo César de Almeida, Carolina Maria de Lima Carvalho, and Namie Okino Sawada. 2014. "Qualidade de Vida Em Mulheres Com Neoplasias de Mama Em Quimioterapia." *Acta Paulista de Enfermagem* 27 (6): 554–59. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400090>.
- López, Escarlata, Alejandro de la Torre-Luque, Antonio Lazo, Julia Álvarez, and Gualberto Buena-Casal. 2016. "Assessment of Sleep Disturbances in Patients with Cancer: Cross-Sectional Study in a Radiotherapy Department." *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 20 (February): 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2014.12.008>.
- Malhotra, Samir, Girish Sawhney, and Promila Pandhi. 2004. "The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science." *MedGenMed: Medscape General Medicine* 6 (2): 46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266271>.
- Mamounas, Eleftherios P. 2015. "Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer." *Annals of Surgical Oncology* 22 (5): 1425–33. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4406-6>.
- Martínez-Reza, Isela, Lorenza Díaz, David Barrera, Mariana Segovia-Mendoza, Sigifredo Pedraza-Sánchez, Giovanni Soca-Chafre, Fernando Larrea, and Rocío García-Becerra. 2019. "Calcitriol Inhibits the Proliferation of Triple-Negative Breast Cancer Cells through a Mechanism Involving the Proinflammatory Cytokines IL-1 β and TNF- α ." *Journal of Immunology Research* 2019: 6384278. <https://doi.org/10.1155/2019/6384278>.
- Masood, Shahla. 2016. "Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancers." *Women's Health (London, England)* 12 (5): 480–91. <https://doi.org/10.1177/1745505716677139>.
- Maughan, Karen L, Mark A Lutterbie, and Peter S Ham. 2010. "Treatment of Breast Cancer." *Am Fam Physician*. Vol. 81. www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1339.
- Menéndez-Menéndez, Javier, and Carlos Martínez-Campa. 2018. "Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers." *International Journal of Endocrinology* 2018: 3271948. <https://doi.org/10.1155/2018/3271948>.

- Montazeri, Ali. 2008. "Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Bibliographic Review of the Literature from 1974 to 2007." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR* 27 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-27-32>.
- More, Csaba E., Csaba Papp, Szilvia Harsanyi, Rudolf Gesztelyi, Angela Mikaczo, Gabor Tajti, Laszlo Kardos, et al. 2019. "Altered Irisin/BDNF Axis Parallels Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Patients." *Respiratory Research* 20 (1): 67. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1033-y>.
- Nicolini, Andrea, Paola Ferrari, and Michael J. Duffy. 2018. "Prognostic and Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Past, Present and Future." *Seminars in Cancer Biology* 52 (Pt 1): 56–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>.
- Oliveira Tatsch-Dias, Mirella De, Rosa Maria Levandovski, Izabel Cristina Custódio De Souza, Marcelo Gregianin Rocha, Pedro Augusto Carlos Magno Fernandes, Iraci L.S. Torres, Maria Paz L. Hidalgo, Regina P. Markus, and Wolnei Caumo. 2013. "The Concept of the Immune-Pineal Axis Tested in Patients Undergoing an Abdominal Hysterectomy." *NeuroImmunoModulation* 20 (4): 205–12. <https://doi.org/10.1159/000347160>.
- Ossipov, Michael H, Kozo Morimura, and Frank Porreca. 2014. "Descending Pain Modulation and Chronification of Pain." *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8 (2): 143–51. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>.
- Palmer, Ana Claudia Souza, Andressa Souza, Vinicius Souza dos Santos, José Antônio Crespo Cavalheiro, Fernando Schuh, Angela Erguy Zucatto, Jorge Villanova Biazus, Iraci Lucena da Silva Torres, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2019. "The Effects of Melatonin on the Descending Pain Inhibitory System and Neural Plasticity Markers in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial." *Frontiers in Pharmacology* 10: 1382. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.01382>.
- Patani, Neill, Wen G. Jiang, and Kefah Mokbel. 2011. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Predicts Adverse Pathological & Clinical Outcomes in Human Breast Cancer." *Cancer Cell International* 11 (July). <https://doi.org/10.1186/1475-2867-11-23>.
- Perry, Sheila, Theresa L Kowalski, and Chih-Hung Chang. 2007. "Quality of Life Assessment in Women with Breast Cancer: Benefits, Acceptability and Utilization." *Health and Quality of Life Outcomes* 5 (May): 24. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-24>.
- Qin, Yingyi, Yuhao Zhou, Xiao Zhang, Xin Wei, and Jia He. 2014. "Sleep Duration and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies." *International Journal of Cancer* 134 (5): 1166–73. <https://doi.org/10.1002/ijc.28452>.
- Rafie, Carlin, Yi Ning, Aiping Wang, Xiang Gao, and Robert Houlihan. 2018. "Impact of Physical Activity and Sleep Quality on Quality of Life of Rural Residents with and without a History of Cancer: Findings of the Day and Night Study." *Cancer Management and Research* 10: 5525–35. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S160481>.
- Reiter, Russel J, Sergio A Rosales-Corral, Dun-Xian Tan, Dario Acuna-Castroviejo,

- Lilan Qin, Shun-Fa Yang, and Kexin Xu. 2017. "Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis." *International Journal of Molecular Sciences* 18 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040843>.
- Ren, Ke, and Ronald Dubner. 2007. "Pain Facilitation and Activity-Dependent Plasticity in Pain Modulatory Circuitry: Role of BDNF-TrkB Signaling and NMDA Receptors." *Molecular Neurobiology*. Humana Press. <https://doi.org/10.1007/s12035-007-0028-8>.
- Rietman, J.S, P.U Dijkstra, H.J Hoekstra, W.H Eisma, B.G Szabo, J.W Groothoff, and J.H.B Geertzen. 2003. "Late Morbidity after Treatment of Breast Cancer in Relation to Daily Activities and Quality of Life: A Systematic Review." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 29 (3): 229–38. <https://doi.org/10.1053/ejso.2002.1403>.
- Rozisky, Joanna Ripoll, Vanessa Leal Scarabelot, Carla de Oliveira, Isabel Cristina de Macedo, Alícia Deitos, Gabriela Laste, Wolnei Caumo, and Iraci L.S. Torres. 2016. "Melatonin as a Potential Counter-Effect of Hyperalgesia Induced by Neonatal Morphine Exposure." *Neuroscience Letters* 633 (October): 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.08.027>.
- Rusch, Heather L., Pedro Guardado, Tristin Baxter, Vincent Mysliwiec, and Jessica M. Gill. 2015. "Improved Sleep Quality Is Associated with Reductions in Depression and PTSD Arousal Symptoms and Increases in IGF-1 Concentrations." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11 (6): 615–23. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4770>.
- Rute Costa, Ana, Filipa Fontes, Susana Pereira, Marta Gonçalves, Ana Azevedo, and Nuno Lunet. 2014. "Impact of Breast Cancer Treatments on Sleep Disturbances - a Systematic Review." <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.09.003>.
- Sabzichi, Mehdi, Nasser Samadi, Jamal Mohammadian, Hamed Hamishehkar, Maryam Akbarzadeh, and Ommoleila Molavi. 2016. "Sustained Release of Melatonin: A Novel Approach in Elevating Efficacy of Tamoxifen in Breast Cancer Treatment." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 145 (September): 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.04.042>.
- Samuelsson, Laura B, Dana H Bovbjerg, Kathryn A Roecklein, and Martica H Hall. 2018. "Sleep and Circadian Disruption and Incident Breast Cancer Risk: An Evidence-Based and Theoretical Review HHS Public Access." *Neurosci Biobehav Rev* 84: 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.011>.
- Sanchez-Barcelo, Emilio J, Maria D Mediavilla, Carolina Alonso-Gonzalez, and Russel J Reiter. 2012. "Melatonin Uses in Oncology: Breast Cancer Prevention and Reduction of the Side Effects of Chemotherapy and Radiation." *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21 (6): 819–31. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.681045>.
- Santos, Vinicius Souza Dos Souza Dos, Maxciel Zortea, Rael Lopes Alves, Cátia Cilene Dos Santos Naziazeno, Júlia Schirmer Saldanha, Sandra da Conceição Ribeiro de Carvalho, Antônio Jorge da Costa Leite, et al. 2018. "Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Working Memory Training in Fibromyalgia: A Randomized Clinical Trial." *Scientific Reports* 8 (1): 12477. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z>.

- Savard, José, Sébastien Simard, Julie Blanchet, Hans Ivers, and Charles M. Morin. 2001. "Prevalence, Clinical Characteristics, and Risk Factors for Insomnia in the Context of Breast Cancer." *Sleep* 24 (5): 583–90. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.583>.
- Schwertner, André, Claudia C. Conceição Dos Santos, Gislene Dalferth Costa, Alícia Deitos, Andressa De Souza, Izabel Cristina Custodio De Souza, Iraci L.S. Torres, João Sabino L. Da Cunha Filho, and Wolnei Caumo. 2013. "Efficacy of Melatonin in the Treatment of Endometriosis: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Pain* 154 (6): 874–81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>.
- Scott, Jane, and E. C. Huskisson. 1976. "Graphic Representation of Pain." *Pain* 2 (2): 185–95. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(76)90114-7).
- Seely, Dugald, Ping Wu, Heidi Fritz, Deborah A. Kennedy, Teresa Tsui, Andrew J. E. Seely, and Edward Mills. 2012. "Melatonin as Adjuvant Cancer Care With and Without Chemotherapy." *Integrative Cancer Therapies* 11 (4): 293–303. <https://doi.org/10.1177/1534735411425484>.
- Sehn, Francisléa, Eduardo Chachamovich, Liliane Pinto Vidor, Letizia Dall-Agnol, Izabel C. Custódio de Souza, Iraci L.S. Torres, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2012. "Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale." *Pain Medicine (United States)* 13 (11): 1425–35. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x>.
- Sharma, Neelam, and Abhishek Purkayastha. 2017. "Factors Affecting Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Descriptive and Cross-Sectional Study with Review of Literature." *Journal of Mid-Life Health* 8 (2): 75–83. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_15_17.
- Shostak, Anton. n.d. "Molecular Sciences Circadian Clock, Cell Division, and Cancer: From Molecules to Organism." Accessed January 18, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms18040873>.
- Silva, Nádia Regina Jardim da, Gabriela Laste, Alícia Deitos, Luciana Cadore Stefani, Gustavo Cambraia-Canto, Iraci L.S. Torres, Andre R. Brunoni, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2015. "Combined Neuromodulatory Interventions in Acute Experimental Pain: Assessment of Melatonin and Non-Invasive Brain Stimulation." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9 (March). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00077>.
- Slominski, Andrzej, Desmond J. Tobin, Shigeki Shibahara, and Jacobo Wortsman. 2004. "Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation." *Physiological Reviews* 84 (4): 1155–1228. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2003>.
- Slominski, Radomir M, Russel J Reiter, Natalia Schlabritz-Loutsevitch, Rennolds S Ostrom, and Andrzej T Slominski. 2012. "Melatonin Membrane Receptors in Peripheral Tissues: Distribution and Functions." *Molecular and Cellular Endocrinology* 351 (2): 152–66. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>.
- Steeg, A.F.W. van der, J. De Vries, and J.A. Roukema. 2004. "Quality of Life and Health Status in Breast Carcinoma." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 30 (10): 1051–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.07.003>.

- Stefani, Luciana Cadore, Fabricio M. Leite, Maria da Graça L. Tarragó, Simone A. Zanette, Andressa de Souza, Stela M. Castro, and Wolnei Caumo. 2019. “BDNF and Serum S100B Levels According the Spectrum of Structural Pathology in Chronic Pain Patients.” *Neuroscience Letters* 706 (July): 105–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.05.021>.
- Suter, Rachel, and James A Marcum. 2007. “The Molecular Genetics of Breast Cancer and Targeted Therapy.” *Biologics: Targets & Therapy*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721311/pdf/btt-1-241.pdf>.
- Tajbakhsh, Amir, Amin Mokhtari-Zaer, Mehdi Rezaee, Fahimeh Afzaljavan, Mehdi Rivandi, Seyed Mahdi Hassanian, Gordon A Ferns, Alireza Pasdar, and Amir Avan. 2017. “Therapeutic Potentials of BDNF/TrkB in Breast Cancer; Current Status and Perspectives.” *Journal of Cellular Biochemistry* 118 (9): 2502–15. <https://doi.org/10.1002/jcb.25943>.
- Tran, Thanh Huong, Ngoc Linh Trinh, Yen Hoang, Thuy Linh Nguyen, and Thu Thao Vu. 2019. “Health-Related Quality of Life Among Vietnamese Breast Cancer Women.” *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center* 26 (1): 1073274819862787. <https://doi.org/10.1177/1073274819862787>.
- Tsai, Yi-Fang, Ling-Ming Tseng, Chih-Yi Hsu, Muh-Hwa Yang, Jen-Hwey Chiu, and Yi-Ming Shyr. 2017. “Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) -TrKB Signaling Modulates Cancer-Endothelial Cells Interaction and Affects the Outcomes of Triple Negative Breast Cancer.” *PloS One* 12 (6): e0178173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178173>.
- Vanhecke, Elsa, Eric Adriaenssens, Stéphanie Verbeke, Samuel Meignan, Emmanuelle Germain, Nathalie Berteaux, Victor Nurcombe, Xuefen Le Bourhis, and Hubert Hondermarck. 2011. “Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-4/5 Are Expressed in Breast Cancer and Can Be Targeted to Inhibit Tumor Cell Survival.” *Clinical Cancer Research* 17 (7): 1741–52. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1890>.
- Vargas, Sara, William K. Wohlgemuth, Michael H. Antoni, Suzanne C. Lechner, Heather A. Holley, and Charles S. Carver. 2010. “Sleep Dysfunction and Psychosocial Adaptation among Women Undergoing Treatment for Non-Metastatic Breast Cancer.” *Psycho-Oncology* 19 (6): 669–73. <https://doi.org/10.1002/pon.1603>.
- Vidor, Liliane Pinto, Iraci L.S. Torres, Izabel Cristina Custodio De Souza, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2013. “Analgesic and Sedative Effects of Melatonin in Temporomandibular Disorders: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study.” *Journal of Pain and Symptom Management* 46 (3): 422–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019>.
- Wang, Yi, Pengcheng Wang, Xiaoli Zheng, and Xing Du. 2018. “Therapeutic Strategies of Melatonin in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *OncoTargets and Therapy* 11: 7895–7908. <https://doi.org/10.2147/OTT.S174100>.
- Xiao, Canhua, Andrew H. Miller, Jennifer Felger, Donna Mister, Tian Liu, and Mylin A. Torres. 2016. “A Prospective Study of Quality of Life in Breast Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy.” *Advances in Radiation Oncology* 1 (1): 10. <https://doi.org/10.1016/J.ADRO.2016.01.003>.

- Xie, Zizhen, Fei Chen, William A. Li, Xiaokun Geng, Changhong Li, Xiaomei Meng, Yan Feng, Wei Liu, and Fengchun Yu. 2017. "A Review of Sleep Disorders and Melatonin." *Neurological Research* 39 (6): 559–65. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>.
- Xing, Lei, Qiang He, Yuan-Yuan Wang, Hong-Yuan Li, and Guo-Sheng Ren. 2016. "Advances in the Surgical Treatment of Breast Cancer." *Chinese Clinical Oncology* 5 (3). <https://doi.org/10.21037/cco.v0i0.10519>.
- Yang, Xiaomei, Tracey A. Martin, and Wen G. Jiang. 2012. "Biological Influence of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Breast Cancer Cells." *International Journal of Oncology* 41 (4): 1541–46. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1581>.
- Yoshii, Akira, and Martha Constantine-Paton. 2010. "Postsynaptic BDNF-TrkB Signaling in Synapse Maturation, Plasticity, and Disease." *Developmental Neurobiology*. <https://doi.org/10.1002/dneu.20765>.
- Zanette, Simone Azevedo de, Rafael Verceles, Gabriela Laste, Joanna Ripoll Rozisky, André Schwertner, Caroline Buzzatti Machado, Fernando Xavier, et al. 2014. "Melatonin Analgesia Is Associated with Improvement of the Descending Endogenous Pain-Modulating System in Fibromyalgia: A Phase II, Randomized, Double-Dummy, Controlled Trial." *BMC Pharmacology & Toxicology* 15 (July): 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>.
- Zanette, Simone Azevedo, Jairo Alberto Dussan-Sania, Andressa Souza, Alicia Deitos, Iraci Lucena Silva Torres, and Wolnei Caumo. 2014. "Higher Serum S100B and BDNF Levels Are Correlated with a Lower Pressure-Pain Threshold in Fibromyalgia." *Molecular Pain* 10 (August): 1744-8069-10-46. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-46>.
- Zhu, Chaojuan, Yunyun Xu, Yonghong Duan, Wei Li, Li Zhang, Yang Huang, Wei Zhao, et al. 2017. "Exogenous Melatonin in the Treatment of Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Oncotarget* 8 (59): 100582–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21504>.

8. Considerações Finais

Esta dissertação demonstrou os benefícios da melatonina em comparação com o placebo quando utilizada antes e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama. Esse benefício foi demonstrado na redução dos escores de dor e aumento nos escores de qualidade do sono e qualidade de vida. Um achado interessante foi revelar que o BDNF da linha de base é um marcador que influencia no efeito da melatonina na qualidade do sono, ou seja, menores níveis séricos de BDNF basal se correlacionaram com maiores ganhos na qualidade subjetiva do sono com uso da melatonina. Portanto, o efeito dessa indolamina na qualidade do sono é influenciado pelos níveis de atividade dos processos neuroplásticos e conseqüentemente pode ser um


indicativo do potencial neuromodulatório da melatonina. Embora seja um estudo pequeno, com a utilização da melatonina restrita ao primeiro ciclo de quimioterapia, os resultados são promissores e a melatonina parece se tratar de uma opção terapêutica para amenizar os efeitos adversos trazidos pela quimioterapia.

9. Perspectivas Futuras

Os resultados deste ensaio clínico de fase II demonstram que a melatonina, na dose de 20 mg diários prévia e durante o primeiro ciclo do tratamento quimioterápico para câncer de mama, pode trazer benefícios que incluem a melhora da qualidade do sono, da dor e da qualidade de vida. Embora o estudo tenha limitações quanto ao tempo de uso da melatonina, restrito ao primeiro ciclo de quimioterapia, estes resultados fornecem suporte para futuros ensaios clínicos com tempo mais prolongado de uso e também com maior número de pacientes com vistas à cobertura de todos os ciclos do tratamento quimioterápico, assim como a avaliação do impacto do tratamento a longo prazo. Além disso, subsidia a investigação com maior profundidade sobre o impacto do estado de neuroplasticidade nos efeitos terapêuticos neuromodulatórios da melatonina.

10. Anexos

10.1 PSQI

DOR & NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00 - 0)		 LABORATORY OF PAIN & NEUROMODULATION
Nome: _____		
Sexo: F () M () Escolaridade: _____		
Idade: _____ Data: ___/___/___ Testagem: _____		
Nº banco: _____ Entrevistador: _____		

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH PSQI-BR

As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o **mês passado**. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.

Por favor, responda a todas as questões.

1. Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?	<i>Horário de deitar:</i>
2. Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?	<i>Quantos minutos demorou para pegar no sono:</i>
3. Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?	<i>Horário de acordar:</i>
4. Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)	<i>Horas de sono por noite:</i>

Para cada uma das questões seguintes escolha **uma** única resposta, que você ache mais correta.

Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:	<i>Nenhuma vez (0)</i>	<i>Menos de uma vez por semana (1)</i>	<i>Uma ou duas vezes por semana (2)</i>	<i>Três vezes por semana ou mais (3)</i>
a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono				
b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo				
c) Levantar-se para ir ao banheiro				
d) Ter dificuldade para respirar				
e) Tossir ou roncar muito alto				
f) Sentir muito frio				
g) Sentir muito calor				
h) Ter sonhos ruins ou pesadelos				
i) Sentir dores				
j) Outra razão? Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?	Qual?			

6. Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?	<i>Muito boa (0)</i>	<i>Boa (1)</i>	<i>Ruim (2)</i>	<i>Muito ruim (3)</i>

7. Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?	<i>Nenhuma vez (0)</i>	<i>Menos de uma vez por semana (1)</i>	<i>Uma ou duas vezes por semana (2)</i>	<i>Três vezes por semana ou mais (3)</i>
Qual/quais?				

8. Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?	<i>Nenhuma vez (0)</i>	<i>Menos de uma vez por semana (1)</i>	<i>Uma ou duas vezes por semana (2)</i>	<i>Três vezes por semana ou mais (3)</i>

9. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?	<i>Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo (0)</i>	<i>Indisposição e falta de entusiasmo pequenas (1)</i>	<i>Indisposição e falta de entusiasmo moderadas (2)</i>	<i>Muita indisposição e falta de entusiasmo (3)</i>
Comentários do entrevistado (se houver):				

10. Você cochila?	<i>Sim</i>	<i>Não</i>

Comentários do entrevistado (se houver):

a) Caso sim, você cochila intencionalmente, ou seja, por que quer?	<i>Sim</i>	<i>Não</i>

Comentários do entrevistado (se houver):

b) Para você, cochilar é:	<i>Um prazer</i>	<i>Uma necessidade</i>	<i>Outro, qual?</i>

Comentários do entrevistado (se houver):

PONTUAÇÃO POR COMPONENTES

1: _____	2: _____	3: _____	4: _____	5: _____	6: _____	7: _____
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

ESCORE GLOBAL: _____

10.2 VAS - DOR

DOR & NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00 - 0)

Nome: _____

Sexo: F () M () Escolaridade: _____

Idade: _____ Data: ___/___/___ Testagem: _____

N° banco: _____ Entrevistador: _____



AVALIAÇÃO DA DOR BASAL

Avalie o grau **MÁXIMO** de dor e de desconforto que está sentindo **AGORA**.

SEM DOR /
CONFORTÁVEL

MUITÍSSIMA DOR /
MUITÍSSIMO DESCONFORTÁVEL

