

PONTÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA

**RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE PRECOCE, FATORES  
PSICONEUROIMUNOENDÓCRINOS E O TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA**

**LUCAS POITEVIN BANDINELLI**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Psicologia da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
como requisito parcial para a obtenção do grau  
de Mestre em Psicologia.**

**Porto Alegre**

**Março, 2017**

PONTÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA

**RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE PRECOCE, FATORES  
PSICONEUROIMUNOENDÓCRINOS E O TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA**

**LUCAS POITEVIN BANDINELLI**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira

COORIENTADOR: Prof. Dr. Moisés Bauer

Dissertação de Mestrado realizada no  
Programa de Pós-Graduação em Psicologia da  
Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul, como parte dos requisitos para  
a obtenção do título de Mestre em Psicologia.  
Área de Concentração em Cognição Humana

**Porto Alegre  
Março, 2017**

PONTÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA

**RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE PRECOCE, FATORES  
PSICONEUROIMUNOENDÓCRINOS E O TRATAMENTO DO CÂNCER  
DE MAMA**

**LUCAS POITEVIN BANDINELLI**

COMISSÃO EXAMINADORA:

Profa. Dra. Elisa Brietzke

*Departamento de Psiquiatria*

*Universidade Federal de São Paulo*

Dra. Andréa Wieck-Ricachenevsky

*Doutora em Biologia Celular e Molecular pela Pontifícia Universidade*

*Católica do Rio Grande do Sul*

**Porto Alegre  
Março, 2017**

### Ficha Catalográfica

B214r Bandinelli, Lucas Poitevin

Relação entre Estresse Precoce, Fatores  
Psiconeuroimunoendócrinos e o Tratamento do Câncer de Mama /  
Lucas Poitevin Bandinelli . – 2017.

79 f.  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em  
Psicologia, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira.

Co-orientador: Prof. Dr. Moisés Bauer.

1. Estresse precoce. 2. Câncer de Mama. 3. Maus-tratos na infância.  
I. Oliveira, Rodrigo Grassi de. II. Bauer, Moisés. III. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Gostaria de dedicar este trabalho a todas as mulheres que passam ou já passaram pelo tratamento do câncer de mama e que se superaram em todos os sentidos no enfrentamento de uma doença que carrega muitos estigmas. Dedico a vocês que enfrentam com muita coragem e superação.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo fornecimento da bolsa de estudo, essencial para a minha inserção do mestrado. Agradeço a todos os meus colegas de trabalho do *Developmental Neuroscience Cognitive Group* (DCNL), pelos dois anos de companheirismo, de aprendizado e de descontração. Um agradecimento especial ao colega e amigo Mateus Luz Levandowski por sempre me incentivar em minha vida pessoal e profissional e sempre acreditar em meu potencial, contribuindo ativamente na conclusão desta etapa. As alunas de iniciação científica, Julia Tarter e Sândhya Marques pela dedicação e comprometimento nas coletas desta pesquisa. Sem vocês teria sido muito mais difícil todo esse processo. Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira pela compreensão de minhas dificuldades, pelo incentivo e por me oportunizar abrir um novo escopo de pesquisa dentro de seu grupo, fazendo com que fossemos constantemente desafiados a buscar novos conhecimentos. Ao meu coorientador Prof. Dr. Moisés Bauer e a Dra. Carine Hartmann pelos ensinamentos dentro do laboratório e por realizar as coletas e análises dos materiais biológicos necessários para este estudo. Agradeço a toda equipe de médicos assistentes e residentes do ambulatório de mastologia do Hospital São Lucas da PUCRS por nos receberem e nos abrirem este espaço para a captação de participantes do estudo e ao Centro de Pesquisa Clínica (CPC) por nos cederem um local para que pudéssemos realizar nossas coletas. Um agradecimento para as enfermeiras da Oncoclínica Porto Alegre que, além de serem minhas colegas de batalha diária no cuidado aos pacientes, se prontificaram para a colaboração das coletas dos materiais biológicos. Finalmente agradeço a minha mãe, inspiração para eu seguir essa profissão, e minha irmã pela ajuda e apoio durante todos os momentos em que me faltaram energia. A minha namorada, Julia Schäfer, um dos maiores presentes que ganhei no mestrado, por ser minha companheira em todos os momentos ao longo desses últimos dois anos, me incentivando todos os dias e acreditando sempre em dias melhores.

## RESUMO

**Introdução:** O estresse precoce possui um papel importante na resposta dos sistemas psiconeuroimunoendócrinos e, diante de uma situação estressora como o diagnóstico do câncer de mama, avalia-se que respostas comportamentais e imunológicas diferentes podem ocorrer em mulheres com o diagnóstico de câncer de mama com o histórico de maus-tratos na infância. **Objetivo:** Investigar o papel do estresse precoce e o impacto no mesmo dentro dos sistemas que regulam as respostas biológicas e psicológicas frente ao tratamento do câncer de mama. **Método:** Realizou-se um estudo exploratório e correlacional com mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama, onde utilizou-se escalas e testes para avaliação comportamental e verificação de histórico de maus-tratos infantis, bem como coleta de sangue periférico para avaliação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios. Esta dissertação também foi composta de uma revisão narrativa, com a proposta de uma hipótese sobre o acúmulo de estresse ao longo da vida e desfechos no tratamento do câncer de mama. **Resultados:** Avaliou-se 18 mulheres, com média de idade 45.2 (8.3). Não houve diferenças significativas entre o grupo de pacientes e grupo controle no que diz respeito a escores cognitivos e de depressão e ansiedade. Contudo, as mulheres com câncer de mama que possuíam maiores escores na escala de avaliação de maus-tratos infantis apresentaram mais sintomas traumáticos, como evitação e hipervigilância. Da mesma forma, mulheres com maiores sintomas traumáticos apresentaram níveis plasmáticos reduzidos de marcadores inflamatórios, como a IL-2 e IL-4. **Conclusão:** Mulheres com histórico de maus-tratos infantis possuem reações traumáticas mais extremas no que diz respeito ao impacto da descoberta do diagnóstico do câncer de mama, bem como uma redução nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios. A construção da hipótese se mostrou importante para compreender os dados obtidos na pesquisa empírica, levando em consideração o impacto psicológico e imunológico nas mulheres com câncer de mama que possuem o histórico de maus-tratos na infância.

**Palavras-Chaves:** estresse precoce; maus-tratos na infância; câncer de mama.

**Área conforme classificação CNPq:** 7.07.00.00-1 - Psicologia

**Sub-área conforme classificação CNPq:** 7.07.03.04-3 Psicobiologia

## ABSTRACT

**Introduction:** Early life stress (ELS) has an important role in the response of psychoneuroimmunoendocrine systems and in the face of a situation as a major life stressor event such as the diagnosis of breast cancer, women with a history of childhood maltreatment may react differently than others. **Objective:** To investigate the role of stress before its impact within the systems that regulate biological and psychological responses in the treatment of breast cancer. **Method:** The empirical study was an exploratory and correlational study with women newly diagnosed with breast cancer, where scales and tests were used for behavioral assessment and verification of the history of child maltreatment, as well as collection of peripheral blood to evaluate the expression of inflammatory markers. This dissertation was also composed by a narrative review, with a hypothesis proposal on the accumulation of stress throughout life and outcomes in the treatment of breast cancer. **Results:** There were 18 newly diagnosed women with breast cancer, mean age 45.2 (8.3). There were no significant differences between the group of patients and the control group, regarding cognitive scores and depression and anxiety. However, as women with breast cancer who score higher on the child abuse assessment scale had more traumatic symptoms, such as avoidance and hypervigilance. Similarly, women with higher traumatic symptoms had lower rates of inflammatory markers, such as IL-2 and IL-4. **Conclusion:** Women with a history of childhood maltreatment with more extreme traumatic reactions with respect to the impact of breast cancer discovery, as well as lower expression of inflammatory markers. The construction of the hypothesis was important for the data obtained in empirical research, taking into account the psychological and immunological impact in women with breast cancer who have a history of childhood maltreatment.

**Key-words:** early life stress; childhood maltreatment; breast cancer.

**Área conforme classificação CNPq:** 7.07.00.00-1 - Psicologia

**Sub-área conforme classificação CNPq:** 7.07.03.04-3 Psicobiologia



## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>8</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>8</b>
<b>1 APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 O IMPACTO DO ESTRESSE NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 ESTRESSE PRECOCE E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS POR ESTUDO REALIZADO .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Estudo de Revisão Teórica .....	19
2.3.1 Estudo Empírico .....	19
<b>3. SESSÃO 1.....</b>	<b>20</b>
<b>4. SESSÃO 2.....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>27</b>

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Efeitos do estresse e hormônios associados ao estresse sobre o câncer.....	14
---	----

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Mediação dos sistemas neuroendócrino e imunológico na ligação entre as experiências iniciais de vida às diferenças individuais na saúde .....	17
--	----

## 1 APRESENTAÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia que mais acomete as mulheres, sendo a maior causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo e a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos (Ferlay et al., 2010). Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado em estágio inicial, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados, representando uma letalidade de 40% após 5 anos (Brasil, 2013).

Para o tratamento do câncer de mama, muitas são as técnicas empregadas. Dentre as modalidades existentes, a cirurgia terapêutica é destacada e, quanto maior o atraso, maior a probabilidade de complicações pós-operatórias, fazendo com que seja necessária uma detecção precoce do tumor (Petito, Nazário, Martinelli, Facina, & Gutiérrez, 2012). Adicionalmente, podem ser empregados de maneira adjuvante e/ou neoadjuvante à quimioterapia, a radioterapia e a hormonioterapia (Rett, Mesquita, Mendonça, Moura, & Santana, 2012).

Os métodos de tratamento do câncer da mama já são muito bem estabelecidos e descritos e o tratamento cirúrgico, a quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal são usualmente associados com a ocorrência de vários efeitos adversos como aumento de peso, náuseas, fadiga e alopecia (Nicolussi & Sawada, 2011). Os sintomas clínicos destes efeitos podem ser transitórios mas podem momentaneamente se transformarem em fatores que afetam as atividades diárias das mulheres prejudicando sua qualidade de vida (Kaminska et al., 2015). Desta forma, lidar com uma doença neoplásica é muitas vezes um processo longo, podendo prejudicar diversas esferas da vida das pessoas (Nakatani et al., 2014). Os diferentes tipos de câncer, de uma forma geral, tem sido alvo de pesquisas que buscam encontrar recursos complementares aos tratamentos convencionais, visando melhoria na qualidade de vida, regulação imunológica, entre outros fatores (Faller et al., 2013). Por se tratar de um evento estressor (Shapiro et al., 2001), a descoberta do diagnóstico de câncer pode gerar diversos impactos emocionais nos pacientes, fazendo com que se tornem agudos muitas vezes importantes sintomas de depressão, ansiedade e estresse (Kaminska et al., 2015).

Nas pesquisas com fatores de estresse, ressalta-se o papel da alostase que se constitui nos processos usados na manutenção e estabilidade do organismo (homeostase) (McEwen, 2007). Os processos envolvidos na alostase são ativos, gastam

energia e, por isso, tendem a “cobrar um preço” do organismo. Quando a resposta alostática é excessiva ou ineficiente, o organismo desenvolve uma carga alostática, e se estes mecanismos adaptativos são repetidamente ativados, o organismo começa a ser sobrecarregado (McEwen, 2007, 2012). Esta sobrecarga pode ocasionar potenciais prejuízos à imuno-regulação (McFarlane, 2010) deste organismo e o que se tem observado é que o manejo mal-adaptativo do estresse pode estar estritamente relacionado com a progressão da doença e mortalidade no câncer de mama (Garssen, Boomsma, & Beelen, 2010; Lutgendorf, Sood, & Antoni, 2010).

Assim, mulheres que passam pelo diagnóstico do câncer de mama podem experimentar sentimentos de incerteza e preocupação com a possibilidade de retomar a funcionalidade da sua vida pré-diagnóstico (Stanton, Danoff-Burg, & Huggins, 2002) e, caso elas não consigam enfrentar e resolver estes problemas, elas podem ser acometidas por sintomas de estresse persistente (Charlson et al., 2014; Denaro, Tomasello, & Russi, 2014). Esta carga de estresse de forma mais crônica pode impactar diretamente no prognóstico e no tratamento oncológico de uma forma geral.

### **1.1 O impacto do estresse no tratamento oncológico**

A relação entre estresse e câncer tem sido estudada há muito tempo (LaBarba, 1970). Ambos são caracterizados por uma enorme complexidade, heterogeneidade e patogênese multi-fatorial. O desenvolvimento do câncer se desenrola em um microambiente onde todo o processo envolve um equilíbrio sutil do sistema imunológico através de uma multiplicidade de vias: citocinas, fatores de crescimento, receptores, hormônios e moléculas de adesão (Denaro et al., 2014).

Alguns estudos indicam que o estresse, a depressão crônica, o suporte social e outros fatores psicológicos podem influenciar no câncer e na sua progressão (Lillberg et al., 2003). Pesquisas realizadas com modelos animais tem tido vantagens na investigação dos mecanismos subjacentes ao câncer e ao estresse usando paradigmas experimentais, avaliando a carga de estresse durante períodos críticos de maturação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), observando que altos níveis de cortisol influenciam nos mecanismos celulares no câncer (Schuler & Auger, 2010). A Tabela 1 demonstra algumas pesquisas que apontam a importância dos modelos animais no fornecimento de evidências sobre os efeitos do estresse comportamental sobre a gênese tumoral e os mecanismos biológicos envolvidos:

Tabela 1 - Efeitos do estresse e hormônios associados ao estresse sobre o câncer

Manipulação experimental	Animal	Efeito biológico	Tipo de tumor	Efeitos no fator de crescimento tumoral	Referências
Confrontação Social	Ratos	NA	Mama	Aumento da metástase de células tumorais para o pulmão	(Stefanski & Ben-Eliyahu, 1996)
Estresse por restrição	Ratos	Diminuição do número de células-T	Mama	Aumento do crescimento durante o estresse	(Steplewski, Vogel, Ehya, Poropatich, & Smith, 1985)
Nado forçado	Ratos	Diminuição da atividade de células Natural Killer (NK)	Leucemia	Aumento da mortalidade	(Ben-Eliyahu, Yirmiya, Liebeskind, Taylor, & Gale, 1991)
Cirurgia abdominal	Ratos	Diminuição da atividade de células Natural Killer (NK)	Mama	Aumento da metástase de células tumorais para o pulmão	(Ben-Eliyahu, Page, Yirmiya, & Shakhar, 1999)
Isolamento social	Camundongos	Diminuição da atividade de macrófago	Ehrlich	Aumento do crescimento	(Palermo-Neto, de Oliveira Massoco, & Robespierre de Souza, 2003)
Estresse por imobilização	Camundongos	Aumenta angiogênese	Ovário	Aumento do crescimento	(Thaker et al., 2005)
Estresse por restrição	Camundongos	Diminuição de IL-12, IFN $\gamma$ , CCL27 (também conhecido como CTACK) e o número de células-T infiltradas; diminuição do número de células supressoras	Carcinoma de pele e células escamosas	Aumento da incidência, número, tamanho e densidade	(Saul et al., 2005)

CTACK, células-T cutâneas atraindo quimiocina; IL-12, interleucina-12; IFN $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; NA, não avaliado; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; VEGFR2, receptor de VEGF 2.

**Nota:** Adaptado de (Antoni et al., 2006).

Dentro desta perspectiva, pensa-se que o estresse possui um papel importante tanto nas possibilidades de desenvolvimento quanto em resposta ao tratamento do câncer (Antoni et al., 2006; Denaro et al., 2014) onde as respostas fisiológicas aos eventos estressores abarcam o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso autônomo (SNA) e o eixo HPA (Haroon, Raison, & Miller, 2012). Uma das vias pelas qual o estresse pode interferir nestes processos é através da expressão de marcadores inflamatórios que contribuem significativamente para a neoplasia, como a interleucina-1 $\alpha$  e  $\beta$  (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6) (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008) seja induzindo a transformação de células normais através da ativação de oncogênese ou por afetar características importantes das células, como a indução da diferenciação, proliferação e resistência à apoptose (Baniyash, 2006).

A influência do estresse no tratamento oncológico é reportada de forma tão consistente que alguns pesquisadores se detiveram em elaborar estratégias psicossociais que pudessem auxiliar no tratamento, buscando evidências não só comportamentais,

mas também de bases biológicas (Andersen et al., 2010). Estas estratégias biocomportamentais têm conseguido resultados relevantes no que diz respeito a efeitos fisiológicos, porém muito pouco ainda se sabe sobre os mecanismos moleculares envolvidos, fazendo com que sejam necessárias mais pesquisas neste campo (Lutgendorf & Andersen, 2015). O que se sabe é que comprovadamente existem fatores psicossociais que influenciam direta ou indiretamente no desenvolvimento e na progressão de tumores (Schuler & Auger, 2010). Desta forma, um dos fatores que tem sido estudado é o do estresse precoce como possível variável na imunomodulação de pacientes oncológicos.

## **1.2 Estresse Precoce e sua relação com o câncer**

Define-se como estresse precoce a exposição a um evento estressor nos primeiros anos de vida que pode causar adaptações forçadas a vários desafios psicossociais e ambientes aversivos, fazendo com que haja uma sobrecarga alostática, causando uma deterioração estrutural e funcional do organismo (Mello et al., 2009). Quando a exposição aos estressores são excessivas ou prolongadas, as tentativas de manutenção da homeostase pode levar a alterações do eixo HPA, envolvendo funções dos sistemas autônomo, metabólico e imunológico (McEwen, 2008). O estresse em demasia desencadeia uma sobrecarga da ativação dos glicocorticóides, que são hormônios esteróides sintetizados no córtex da glândula adrenal, que afetam o metabolismo dos carboidratos e reduzem a resposta inflamatória (Costantini, Marasco, & Møller, 2011). Essa sobrecarga pode levar a falência de múltiplos sistemas reguladores fisiológicos, devido a este peso alostático (McEwen, 2007). Assim, sabe-se que um histórico de estresse no início da vida provoca diversas alterações fisiológicas em diferentes vias que podem aumentar o risco de algumas condições médicas no decorrer do desenvolvimento, incluindo aqui o câncer (Jones, Power, & Macfarlane, 2009).

Um dos modelos de estresse precoce que mais tem sido estudado é o dos maus-tratos na infância, que pode ser definido como todas as formas de abuso físico e emocional, envolvendo abuso sexual, negligência ou qualquer tipo de exploração da criança que possa resultar em algo prejudicial para a saúde, sobrevivência, desenvolvimento e dignidade (OMS, 1999). Os maus tratos na infância geram impactos no desenvolvimento cognitivo, social, emocional e altera alguns sistemas fisiológicos

específicos (Miller, Chen, & Parker, 2011). Ultimamente houve um aumento considerável no conhecimento sobre a interligação entre as predisposições genéticas, mecanismos epigenéticos e sistemas hormonais relacionados ao estresse e parâmetros imunológicos para descrever consequências duradouras de traumas de infância (Ehlert, 2013). O estresse vivenciado precocemente pode gerar, além de alterações fisiológicas importantes, problemas subsequentes no desenvolvimento da linguagem, aspectos cognitivos e habilidades sócio-emocionais (Shonkoff et al., 2012).

Entre as muitas doenças examinadas em estudos sobre os efeitos dos maus tratos na infância, o câncer tem recebido pouca atenção, e os resultados têm sido variados. Alguns estudos revelam que as experiências negativas na infância estão associadas a maior risco de câncer (Felitti et al., 1998; Fuller-Thomson & Brennenstuhl, 2009), enquanto outros indicam nenhum tipo de associação (Draper, Pfaff, Pirkis, Snowdon, Lautenschlager, Wilson, Almeida, Depression, et al., 2008; Korpimaki, Sumanen, Sillanmaki, & Mattila, 2010). Entretanto, um estudo mais recente realizado através de um banco de dados da MIDUS (*National Survey of Midlife Development in the United States*) mostrou que os maus tratos na infância deveriam ser considerados como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer na idade adulta, tanto para homens quanto para as mulheres (Morton, Schafer, & Ferraro, 2012).

Corroborando com esta perspectiva, outro estudo apontou que experiências traumáticas na infância combinadas com cargas de estresse subsequentes – como no caso do diagnóstico de câncer –, podem ser particularmente prejudicial para a desregulação do sistema imunológico (Fagundes, Glaser, et al., 2012). Assim, a possibilidade de interação entre maus tratos na infância (incluindo a falta de nutrição e apoio social, pobreza e trauma), e diversos riscos para a saúde durante o desenvolvimento agindo através do sistema neuroendócrino e imunológico é melhor demonstrado na Figura 2. Ressalta-se também a importância de se considerar fatores individuais, como a variabilidade de herança genética, habilidades de enfrentamento, e estágio de desenvolvimento (Johnson, Riley, Granger, & Riis, 2013):



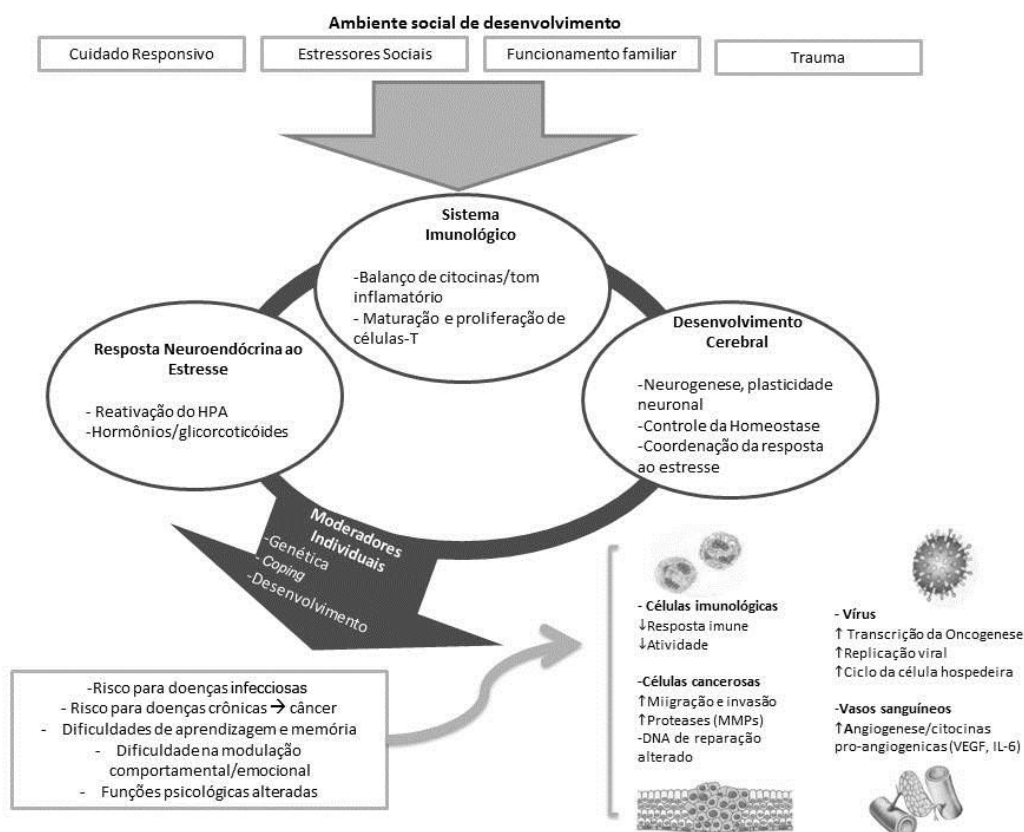


Figura 1- Mediação dos sistemas neuroendócrino e imunológico na ligação entre as experiências iniciais de vida às diferenças individuais na saúde.

**Nota:** Adaptado de Johnson, Riley, Granger, & Riis, 2013 e Antoni et al., 2006

Tratando-se de câncer de mama especificamente, a relação com o estresse pode se dar de diferentes maneiras. Especula-se seu papel tanto na contribuição do desenvolvimento da doença (Schuler & Auger, 2010) como em desfechos frente ao tratamento (Fagundes, Lindgren, Shapiro, & Kiecolt-Glaser, 2012; Williams et al., 2009). Estudos experimentais que utilizaram o paradigma dos efeitos do estresse precoce na sua relação com o câncer de mama encontraram que houve prejuízo no desenvolvimento das glândulas mamárias dos animais analisados, com aumento da carga tumoral daqueles que passaram por procedimentos como a separação materna e a habitação isolada pós-desmame (Boyd et al., 2010; Hasen, O'Leary, Auger, & Schuler, 2010; Williams et al., 2009).

Além de pesquisas com modelos animais, o câncer de mama tem sido estudado de forma empírica com diferentes objetivos e métodos, visando avaliar tanto efeitos biológicos quanto comportamentais e psicológicos, utilizando o ponto de vista da relação do estresse precoce e a doença em si. Alguns estudos se voltaram para avaliar a qualidade de vida durante o tratamento relacionando o histórico de estresse precoce,

encontrando que as mulheres que sofreram maus-tratos na infância relataram mais sofrimento emocional relacionado ao câncer, mais cansaço, baixa atividade física, baixa sensação de bem-estar tanto funcional quanto emocional (Coker et al., 2012; Fagundes, Lindgren, et al., 2012; Witek Janusek, Tell, Albuquerque, & Mathews, 2013). A relação com as equipes de saúde também se mostrou uma questão influenciada pelo histórico de maus-tratos na infância, onde as mulheres que passaram por esses estressores mostraram terem dificuldades em confiar nas equipes, dificultando suas tomadas de decisão frente a procedimentos comuns ao tratamento para o câncer de mama, como a mastectomia (Clark, Beesley, Holcombe, & Salmon, 2011; Clark, Holcombe, et al., 2011). Em termos fisiológicos, alguns autores mostraram que esta população possuía aumento nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, o que indicaria um prejuízo em termos de resposta imunológica (Crosswell, Bower, & Ganz, 2014; Witek Janusek et al., 2013)

Diante do exposto, conseguimos ter um panorama de que tanto mudanças no sistema psiconeuroimunoendócrino podem ser verificadas quanto mudanças comportamentais, fazendo com que uma avaliação de possíveis comportamentos expressados nos pacientes com câncer de mama que podem ser condizentes com o histórico de maus-tratos infantis se tornasse necessária. Desta forma, a presente dissertação teve como objetivo avaliar a relação entre estresse precoce, fatores psiconeuroimunoendócrinos e o tratamento do câncer de mama, sendo organizada em duas sessões distintas. A primeira sessão, composta pelo estudo 1 (estudo teórico) se constitui em uma revisão narrativa da relação entre os maus-tratos na infância e o câncer de mama, buscando evidências para construir uma hipótese sobre os principais desfechos entre as duas variáveis, avaliando influências de causa e efeito e desfechos esperados. Já a segunda sessão (estudo empírico), procurou avaliar clinicamente pacientes em início do tratamento para o câncer de mama, buscando analisar sintomas de depressão, ansiedade, desesperança e o histórico de maus-tratos na infância, bem como os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Específicos por Estudo Realizado**

#### 2.3.1 Estudo de Revisão Narrativa

- a) Buscar evidências na literatura que subsidiassem a relação entre maus-tratos na infância e o câncer de mama;
- b) Propor uma hipótese sobre a relação entre maus-tratos na infância e o câncer de mama;
- c) Aprofundar o conhecimento sobre a temática específica da relação entre maus-tratos na infância e o câncer de mama;
- d) Descrever os principais desfechos encontrados na relação entre maus-tratos infantis e o câncer de mama.

#### 2.3.1 Estudo Empírico

- a) Avaliar medidas comportamentais em mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama;
- b) Avaliar aspectos cognitivos em mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama;
- c) Avaliar a relação entre o impacto do diagnóstico do câncer de mama e os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios;

### **3. SESSÃO 1**

The Childhood Maltreatment influences on Breast Cancer Patients: a second wave hit model hypothesis for distinct biological and behavioral response

#### **4. SESSÃO 2**

**Primeiro diagnóstico de câncer de mama e estresse traumático: aspectos cognitivos, comportamentais e imunológicos**

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreender os mecanismos envolvidos na interação entre fatores psicossociais e o câncer mostra-se um desafio para os pesquisadores, sendo necessária a integração de diferentes áreas do conhecimento, incluindo aqui a Psicologia, como ciência responsável pela avaliação do comportamento humano e de processos emocionais que possuem uma relação nos processos fisiológicos. Assim, a busca por fatores de personalidade (Persky, Kempthorne-Rawson, & Shekelle, 1987) até hábitos de vida que pudessem se relacionar de alguma maneira com o câncer, tornaram-se objeto de pesquisa para os psicólogos (Fox, 1978).

Dentro dessa perspectiva, o estresse enquanto fator ambiental foi explorado através de diversos paradigmas (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1999; LaBarba, 1970), sendo considerado um fator importante a ser avaliado tanto no desenvolvimento da doença quanto no seu curso. As alterações fisiológicas decorrentes da alta prevalência de estresse na vida, principalmente com relação a ativação constante do eixo HPA e consequentemente a maior liberação de cortisol (McEwen, 2007), levaram os estudos a avaliarem o impacto dessas alterações dentro de uma doença tão complexa e multifatorial quanto o câncer (Denaro et al., 2014). Entre os paradigmas de estresse estudados, o impacto do estresse precoce se mostrou um importante caminho para que as pesquisas pudessem se direcionar na tentativa de encontrar possíveis mediadores no desenvolvimento e progressão do câncer (Fagundes et al., 2013; Schuler & Auger, 2010; Sterlemann et al., 2008).

Neste estudo, o conceito de estresse precoce utilizado foi o de todo evento potencialmente estressor ocorrido nos primeiros anos de vida, incluindo aqui os maus-tratos na infância (Mello et al., 2009). Desta forma, possuir o histórico de maus-tratos infantis se mostrou como um fator relevante na contribuição do desenvolvimento de diversas doenças, incluindo o câncer (Boyce, 2014; Carroll et al., 2013; Dube et al., 2009). Os mecanismos envolvidos incluem uma reprogramação dos sistemas imuno, endócrino e neurológico, principalmente pela hiperativação precoce do eixo HPA e consequentemente maior liberação de cortisol e de glicocorticoides. A produção excessiva de cortisol reflete no processo de inibição da atividade do eixo HPA (Tsigos & Chrousos, 2002) que é o hormônio responsável por fazer com que o sistema retorne a um nível basal após o encerramento do evento estressor, sendo regulada e mediada pelos receptores de glicocorticóides (GRs) em várias áreas cerebrais, principalmente no

hipocampo, hipotálamo e pituitária, levando à supressão de CRH (Corticotropin-releasing hormone), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e glicocorticóides (Seckl & Meaney, 2004). Esta regulação possui o papel de produzir respostas adaptativas a estressores sociais e psicológicos, principalmente no que diz respeito a preparação do nosso corpo para as respostas frente a eventos estressores.

Sendo assim, pensou-se em como estas alterações poderiam de alguma maneira impactar dentro de outro grande momento estressor de vida que é o recebimento de um diagnóstico oncológico. Devido ao fato da grande prevalência dos maus-tratos infantis acometerem as mulheres (Viola et al., 2016) e do câncer de mama ser o câncer de maior prevalência na população feminina no Brasil (Brasil, 2013) esta população em específico foi escolhida para que pudesse ser realizado um estudo exploratório da relação entre o estresse precoce e fatores psiconeuroimunoendócrinos em mulheres em tratamento para o câncer de mama. Após uma pesquisa inicial, observou-se que esta relação já está sendo estudada de forma consistente em termos mundiais (Antonova et al., 2011; Graham, Ramirez, Love, Richards, & Burgess, 2002; Lillberg et al., 2003), porém no contexto brasileiro ela ainda carece de informações e pesquisas relacionadas. A falta de busca por evidências entre estas duas variáveis no Brasil é um fato que chama atenção justamente pela prevalência de ambas no país. Desta forma, esta pesquisa se constitui em um campo inovador em nosso território e que ainda tem muito a ser explorado para que, de fato, possa contribuir no entendimento dos mecanismos envolvidos e resultar em intervenções específicas para esta população.

Com esta proposta, o objetivo principal da presente dissertação foi investigar as possíveis relações entre o histórico de maus-tratos na infância e o tratamento para o câncer de mama, através da construção de dois estudos. O estudo empírico buscou avaliar diversos aspectos psicológicos como sintomas de ansiedade, depressão, experiências traumáticas e funções cognitivas, bem como aspectos biológicos como o nível de marcadores inflamatórios no plasma e as suas relações com o impacto do recebimento do diagnóstico do câncer de mama. Além do estudo empírico, a revisão teórica se constituiu como outro importante resultado desta dissertação pois, através deste processo, encontrou-se subsídios na literatura que demonstraram que este estressor impacta na qualidade de vida das mulheres durante o tratamento, exacerbando alguns sintomas típicos de pacientes oncológicos como a fadiga e dor (Fagundes, Lindgren, et al., 2012; Jiao-Mei et al., 2016; Witek Janusek et al., 2013).

Além disso, buscou-se propor uma hipótese sobre a relação entre as variáveis dos maus-tratos na infância e o câncer de mama, contribuindo para a literatura existente, baseada em importantes e consistentes modelos de estresse. O “*diathesis stress model*” (Zuckerman, 1999) foi o primeiro modelo estudado e traz o conceito de que ter uma característica biológica de vulnerabilidade (diathesis) torna mais provável que um indivíduo desenvolva alguma patologia se ele tiver características específicas que interajam com as influências ambientais (estressores). Avançando um pouco este conceito, o modelo de “*second wave-hit*” entende que ao invés de um acúmulo gradual de estressores ao longo da vida, inicialmente ocorreria um *priming* decorrente de uma primeira onda de sensibilização, que programaria o organismo para tornar-se mais sensível em face o choque de uma segunda onda (Millan et al., 2016). Para explorar este conceito, consideramos essa “segunda onda” o diagnóstico do câncer de mama, por se tratar de um grande evento estressor de vida (Kraus, 1999; Shapiro et al., 2001). Assim, desenvolvemos uma hipótese de um “*second wave-hit*” aplicado ao câncer de mama. A formulação dessa hipótese se mostrou necessária para que se pudesse avançar no estudo empírico e compreender os achados das coletas realizadas.

Como dito anteriormente, explorar a relação entre os maus-tratos infantis e o tratamento do câncer de mama no contexto brasileiro é algo inovador. Sendo assim, muito pouco se tinha sobre qual método seria melhor aplicado em nossa realidade para que se pudesse entender a logística das coletas e os melhores instrumentos a serem utilizados. Desta forma, a revisão teórica também contribuiu no estudo empírico na medida em que, ao buscar na literatura estudos que explorassem a relação entre ambas as variáveis, avaliou-se quais os principais instrumentos utilizados e como eram realizadas as coletas de materiais biológicos e quais os principais marcadores avaliados. Entretanto, observou-se que grande parte dos estudos realizava a avaliação retrospectivamente, ou seja, trabalhava com uma população que já havia passado pelo tratamento do câncer de mama e não que foram recém diagnosticadas. Muitos estudos utilizavam sobreviventes do tratamento (Clark, Holcombe, et al., 2011; Fagundes, Lindgren, et al., 2012; Wyatt et al., 2005) e, dessa maneira, aspectos biológicos poderiam ter sido alterados devido ao próprio tratamento (quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia) e aspectos psicológicos da mesma maneira. Assim, uma das dificuldades apresentadas na condução da pesquisa foi a busca por participantes que não possuíam o histórico de nenhuma outra neoplasia e estivessem sendo recém diagnosticadas de câncer de mama. Como nossa amostra vinha em grande parte de um hospital que atende



a rede pública de saúde da cidade de Porto Alegre e de cidades do interior próximas à capital, muitas vezes o diagnóstico demorava a ser realizado devido a falta de exames e agendamentos. Da mesma forma, a coleta de dados usualmente necessitava ser realizada em mais de um encontro devido a nossa bateria de testes psicológicos e muitas das participantes tinham dificuldades de retornarem ao hospital para dar continuidade ao processo da pesquisa, resultando em questionários incompletos e testes não realizados igualmente. Assim, torna-se necessário pensar em uma logística de coleta de dados adaptada para a realidade brasileira e, principalmente, que seja condizente com o fluxo utilizado no sistema único de saúde (SUS) que atende grande parcela da população.

Na perspectiva de avaliar o nível de estresse percebido na descoberta do diagnóstico, procuramos monitorar atentamente a data de recebimento da notícia e, com o intuito de não causar maiores danos às pacientes e respeitar o tempo de absorção deste evento, optamos por aplicar a escala utilizada para avaliar este impacto dentro dos primeiros meses de recebimento do diagnóstico. Acreditávamos que as mulheres que possuíam o histórico de maus-tratos na infância poderiam mostrar no momento diagnóstico mais sintomas de Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) devido a reativação do eixo HPA de forma mais intensa e a interpretação mais negativa deste segundo grande evento estressor de vida. Através de uma análise de regressão, foi possível constatar que as mulheres que pontuaram escores mais altos de sintomas pós-traumáticos foram as que possuíam igualmente escores mais altos na escala que avalia maus-tratos na infância (CTQ). Assim, uma carga maior de estresse ao longo da vida, resultaria na ocorrência de sintomas mais agudos de estresse no recebimento do diagnóstico do câncer de mama. Contudo, consideramos como uma das limitações de nosso estudo a falta do uso de um instrumento adequado que pudesse fazer um levantamento de todas as situações de vida em que as participantes considerassem como possíveis causas de estresse intenso, podendo analisar melhor essa sobrecarga de estresse.

Do ponto de vista biológico, a avaliação do nível plasmáticos dos principais marcadores inflamatórios, como as citocinas IL-2, IL-4, IL-10 e TNF- $\alpha$  e suas possíveis alterações devido tanto ao histórico dos maus-tratos quanto ao impacto do evento estressor devido ao diagnóstico do câncer de mama se constituiu em um fator importante dentro das expectativas da pesquisa. Os principais achados demonstraram que algumas respostas biológicas importantes se mostraram distintas nas mulheres com histórico de estresse precoce, sendo correlacionadas a maior taxa de sintomas pós-

traumáticos como evitação e hipervigilância. As pacientes que demonstraram maiores escores nas subescalas de evitação e hipervigilância da escala IES-R, apresentaram menor concentração das interleucinas IL-2 e IL-4 na circulação do sangue periférico. Desta forma, uma possível hiperativação do cortisol devido ao impacto da notícia do diagnóstico de câncer de mama, levaria a uma resistência do mesmo na circulação sanguínea, o que faria com que as interleucinas em sangue periférico fossem menores, ocasionando uma imunodepressão. Logo, reações agudas de estresse acentuadas pelo impacto da relação com o estresse precoce reduziriam a resposta imunológica em mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama pelo menos em um primeiro momento de tratamento. Entretanto, com relação aos aspectos cognitivos, não foi possível constatar nenhuma diferença significativa entre as participantes com maiores pontuações no CTQ e na IES-R. Mas, ressalta-se que o nível de escolaridade das pacientes avaliadas não foi controlado para que pudéssemos fazer uma análise mais aprofundada desta questão.

Em suma, observa-se que existem diversas evidências na literatura sobre a relação entre a vivência dos maus-tratos infantis e alguns desfechos dentro do tratamento para o câncer de mama. A reação traumática do diagnóstico se mostra diferente para àquelas mulheres que sofreram os maus-tratos na infância, bem como alguns marcadores biológicos também se mostram distintos. Ressalta-se algumas limitações da pesquisa como o número pequeno de participantes, a dificuldade de aplicação de todos os instrumentos em todas as participantes e a impossibilidade de realizar um acompanhamento dos casos avaliados e seus desfechos frente aos tratamentos. Contudo, reforça-se o entusiasmo em explorar esta temática dentro do contexto brasileiro e se espera que a partir desta iniciativa possam surgir novas pesquisas unindo a relação entre estresse precoce e o tratamento do câncer de mama, visando melhores práticas e maiores descobertas sobre os mecanismos subjacentes.

## REFERÊNCIAS

- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O. A., Bellivier, F., Melle, I., & Etain, B. (2016). The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*, *4*(1), 2. doi:10.1186/s40345-015-0042-0
- Andersen, B. L., Thornton, L. M., Shapiro, C. L., Farrar, W. B., Mundy, B. L., Yang, H. C., & Carson, W. E., 3rd. (2010). Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res*, *16*(12), 3270-3278. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0278
- Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., . . . Sood, A. K. (2006). The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*, *6*(3), 240-248. doi:10.1038/nrc1820
- Antonova, L., Aronson, K., & Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Res*, *13*(2), 208. doi:10.1186/bcr2836
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manage*, *41*(1), 126-139. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021
- Axelrod, B. N. (2002). Validity of the Wechsler abbreviated scale of intelligence and other very short forms of estimating intellectual functioning. *Assessment*, *9*(1), 17-23.
- Baniyash, M. (2006). Chronic inflammation, immunosuppression and cancer: new insights and outlook. *Semin Cancer Biol*, *16*(1), 80-88. doi:10.1016/j.semcancer.2005.12.002
- Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., . . . Meltzer, H. (2004). Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry*, *185*, 220-226. doi:10.1192/bjp.185.3.220
- Ben-Eliyahu, S., Page, G. G., Yirmiya, R., & Shakhar, G. (1999). Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*, *80*(6), 880-888.
- Ben-Eliyahu, S., Yirmiya, R., Liebeskind, J. C., Taylor, A. N., & Gale, R. P. (1991). Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun*, *5*(2), 193-205.
- Birditt, K. S., Nevitt, M. R., & Almeida, D. M. (2015). Daily interpersonal coping strategies: Implications for self-reported well-being and cortisol. *J Soc Pers Relat*, *32*(5), 687-706. doi:10.1177/0265407514542726
- Boyce, W. T. (2014). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatr Dent*, *36*(2), 102-108.
- Boyd, A. L., Salleh, A., Humber, B., Yee, J., Tomes, L., & Kerr, L. R. (2010). Neonatal experiences differentially influence mammary gland morphology, estrogen receptor {alpha} protein levels, and carcinogenesis in BALB/c mice. *Cancer Prev Res (Phila)*, *3*(11), 1398-1408. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0111

- Bozovic, D., Racic, M., & Ivkovic, N. (2013). Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Med Arch*, *67*(5), 374-377.
- Brasil. (2013). *Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva.
- Brown, D. W., Anda, R. F., Tiemeier, H., Felitti, V. J., Edwards, V. J., Croft, J. B., & Giles, W. H. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am J Prev Med*, *37*(5), 389-396. doi:10.1016/j.amepre.2009.06.021
- Caiuby, A. V. S., Lacerda, S. S., Quintana, M. I., Torii, T. S., & Andreoli, S. B. (2012). Adaptação transcultural da versão brasileira da Escala do Impacto do Evento - Revisada (IES-R). *Cad Saude Publica*, *28*(3), 597-603.
- Carroll, J. E., Gruenewald, T. L., Taylor, S. E., Janicki-Deverts, D., Matthews, K. A., & Seeman, T. E. (2013). Childhood abuse, parental warmth, and adult multisystem biological risk in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(42), 17149-17153. doi:10.1073/pnas.1315458110
- Castro-Vega, L. J., Jouravleva, K., Ortiz-Montero, P., Liu, W. Y., Galeano, J. L., Romero, M., . . . Londoño-Vallejo, A. (2015). The senescent microenvironment promotes the emergence of heterogeneous cancer stem-like cells. *Carcinogenesis*, *36*(10), 1180-1192. doi:10.1093/carcin/bgv101
- Champagne, F. A., Weaver, I. C., Diorio, J., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2006). Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, *147*(6), 2909-2915. doi:10.1210/en.2005-1119
- Charlson, M. E., Loizzo, J., Moadel, A., Neale, M., Newman, C., Olivo, E., . . . Peterson, J. C. (2014). Contemplative self healing in women breast cancer survivors: a pilot study in underserved minority women shows improvement in quality of life and reduced stress. *BMC Complement Altern Med*, *14*, 349. doi:10.1186/1472-6882-14-349
- Chiodi, I., & Mondello, C. (2016). Telomere and telomerase stability in human diseases and cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *21*, 203-224.
- Cicchetti, D. (2013). Annual Research Review: Resilient functioning in maltreated children--past, present, and future perspectives. *J Child Psychol Psychiatry*, *54*(4), 402-422. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02608.x
- Cicchetti, D., Rogosch, F. A., Howe, M. L., & Toth, S. L. (2010). The effects of maltreatment and neuroendocrine regulation on memory performance. *Child Dev*, *81*(5), 1504-1519. doi:10.1111/j.1467-8624.2010.01488.x
- Clark, L., Beesley, H., Holcombe, C., & Salmon, P. (2011). The influence of childhood abuse and adult attachment style on clinical relationships in breast cancer care. *Gen Hosp Psychiatry*, *33*(6), 579-586. doi:10.1016/j.genhosppsy.2011.07.007
- Clark, L., Holcombe, C., Hill, J., Krespi-Boothby, M. R., Fisher, J., Seward, J., & Salmon, P. (2011). Sexual abuse in childhood and postoperative depression in women with breast cancer who opt for immediate reconstruction after mastectomy. *Ann R Coll Surg Engl*, *93*(2), 106-110. doi:10.1308/003588411X12851639107593
- Coker, A. L., Follingstad, D., Garcia, L. S., Williams, C. M., Crawford, T. N., & Bush, H. M. (2012). Association of intimate partner violence and childhood sexual abuse with cancer-related well-being in women. *J Womens Health (Larchmt)*, *21*(11), 1180-1188. doi:10.1089/jwh.2012.3708

- Connor, T. J., Brewer, C., Kelly, J. P., & Harkin, A. (2005). Acute stress suppresses pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1 beta independent of a catecholamine-driven increase in IL-10 production. *J Neuroimmunol*, *159*(1-2), 119-128. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.10.016
- Costantini, D., Marasco, V., & Møller, A. P. (2011). A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates. *J Comp Physiol B*, *181*(4), 447-456. doi:10.1007/s00360-011-0566-2
- Cowell, R. A., Cicchetti, D., Rogosch, F. A., & Toth, S. L. (2015). Childhood maltreatment and its effect on neurocognitive functioning: Timing and chronicity matter. *Dev Psychopathol*, *27*(2), 521-533. doi:10.1017/S0954579415000139
- Crosswell, A. D., Bower, J. E., & Ganz, P. A. (2014). Childhood adversity and inflammation in breast cancer survivors. *Psychosom Med*, *76*(3), 208-214. doi:10.1097/PSY.0000000000000041
- Cunha, J. (2011). *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, *9*(1), 46-56. doi:10.1038/nrn2297
- Denaro, N., Tomasello, L., & Russi, E. G. (2014). Cancer and stress: what's matter? from epidemiology: the psychologist and oncologist point of view. *Journal of cancer therapeutics and research*, *3*(1), 6.
- DePinho, R. A., & Wong, K. K. (2003). The age of cancer: telomeres, checkpoints, and longevity. *J Clin Invest*, *111*(7), S9-14.
- Desmaze, C., Soria, J. C., Freulet-Marrière, M. A., Mathieu, N., & Sabatier, L. (2003). Telomere-driven genomic instability in cancer cells. *Cancer Lett*, *194*(2), 173-182.
- Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*, *58*(2-3), 193-210. doi:10.1007/s12026-014-8517-0
- Draper, B., Pfaff, J. J., Pirkis, J., Snowdon, J., Lautenschlager, N. T., Wilson, I., . . . Early Prevention of Suicide in General Practice Study, G. (2008). Long-term effects of childhood abuse on the quality of life and health of older people: results from the Depression and Early Prevention of Suicide in General Practice Project. *J Am Geriatr Soc*, *56*(2), 262-271. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01537.x
- Draper, B., Pfaff, J. J., Pirkis, J., Snowdon, J., Lautenschlager, N. T., Wilson, I., . . . Group, D. a. E. P. o. S. i. G. P. S. (2008). Long-term effects of childhood abuse on the quality of life and health of older people: results from the Depression and Early Prevention of Suicide in General Practice Project. *J Am Geriatr Soc*, *56*(2), 262-271. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01537.x
- Dube, S. R., Fairweather, D., Pearson, W. S., Felitti, V. J., Anda, R. F., & Croft, J. B. (2009). Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*, *71*(2), 243-250. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907888
- Ehlert, U. (2013). Enduring psychobiological effects of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1850-1857. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.007
- Eleftheriou, F. (2016). Role of sympathetic nerves in the establishment of metastatic breast cancer cells in bone. *J Bone Oncol*, *5*(3), 132-134. doi:10.1016/j.jbo.2016.03.003

- Elwood, L. S., Hahn, K. S., Olatunji, B. O., & Williams, N. L. (2009). Cognitive vulnerabilities to the development of PTSD: a review of four vulnerabilities and the proposal of an integrative vulnerability model. *Clin Psychol Rev*, *29*(1), 87-100. doi:10.1016/j.cpr.2008.10.002
- Fagundes, C. P., Glaser, R., Johnson, S. L., Andridge, R. R., Yang, E. V., Di Gregorio, M. P., . . . Kiecolt-Glaser, J. K. (2012). Basal cell carcinoma: stressful life events and the tumor environment. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(6), 618-626. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1535
- Fagundes, C. P., Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun*, *27*(1), 8-12. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.014
- Fagundes, C. P., Lindgren, M. E., Shapiro, C. L., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2012). Child maltreatment and breast cancer survivors: social support makes a difference for quality of life, fatigue and cancer stress. *Eur J Cancer*, *48*(5), 728-736. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.022
- Faller, H., Schuler, M., Richard, M., Heckl, U., Weis, J., & Kuffner, R. (2013). Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, *31*(6), 782-793. doi:10.1200/JCO.2011.40.8922
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., . . . Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, *14*(4), 245-258.
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, *127*(12), 2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516
- Fox, B. H. (1978). Premorbid psychological factors as related to cancer incidence. *J Behav Med*, *1*(1), 45-133.
- Fuller-Thomson, E., & Brennenstuhl, S. (2009). Making a link between childhood physical abuse and cancer: results from a regional representative survey. *Cancer*, *115*(14), 3341-3350. doi:10.1002/cncr.24372
- Garssen, B., Boomsma, M. F., & Beelen, R. H. (2010). Psychological factors in immunomodulation induced by cancer surgery: a review. *Biol Psychol*, *85*(1), 1-13. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.05.006
- Geoffroy, M. C., Pinto Pereira, S., Li, L., & Power, C. (2016). Child Neglect and Maltreatment and Childhood-to-Adulthood Cognition and Mental Health in a Prospective Birth Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *55*(1), 33-40.e33. doi:10.1016/j.jaac.2015.10.012
- Gibbons, A., Groarke, A., Curtis, R., & Groarke, J. (2016). The effect of mode of detection of breast cancer on stress and distress. *Psychooncology*. doi:10.1002/pon.4227
- Gilley, D., Herbert, B. S., Huda, N., Tanaka, H., & Reed, T. (2008). Factors impacting human telomere homeostasis and age-related disease. *Mech Ageing Dev*, *129*(1-2), 27-34. doi:10.1016/j.mad.2007.10.010
- Goldsmith, R. E., Jandorf, L., Valdimarsdottir, H., Amend, K. L., Stoudt, B. G., Rini, C., . . . Bovbjerg, D. H. (2010). Traumatic stress symptoms and breast cancer: the role of childhood abuse. *Child Abuse Negl*, *34*(6), 465-470. doi:10.1016/j.chiabu.2009.10.007

- Gonen, G., Kaymak, S. U., Cankurtaran, E. S., Karslioglu, E. H., Ozalp, E., & Soygur, H. (2012). The factors contributing to death anxiety in cancer patients. *J Psychosoc Oncol*, *30*(3), 347-358. doi:10.1080/07347332.2012.664260
- Graham, J., Ramirez, A., Love, S., Richards, M., & Burgess, C. (2002). Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study. *BMJ*, *324*(7351), 1420.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, *30*(1), 60-68.
- Grassi-Oliveira, R., Cogo-Moreira, H., Salum, G. A., Brietzke, E., Viola, T. W., Manfro, G. G., . . . Arteche, A. X. (2014). Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PLoS One*, *9*(1), e87118. doi:10.1371/journal.pone.0087118
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L., & Pezzi, J. (2006). Tradução e Validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Revista de Saúde Pública*, *40*(2), 249-255.
- Grassi-Oliveira, R., & Stein, L. M. (2008). Childhood maltreatment associated with PTSD and emotional distress in low-income adults: the burden of neglect. *Child Abuse Negl*, *32*(12), 1089-1094. doi:10.1016/j.chiabu.2008.05.008
- Han, T. J., Felger, J. C., Lee, A., Mister, D., Miller, A. H., & Torres, M. A. (2016). Association of childhood trauma with fatigue, depression, stress, and inflammation in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Psychooncology*, *25*(2), 187-193. doi:10.1002/pon.3831
- Harding, T. W., de Arango, M. V., Baltazar, J., Climent, C. E., Ibrahim, H. H., Ladrido-Ignacio, L., . . . Wig, N. N. (1980). Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med*, *10*(2), 231-241.
- Haron, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 137-162. doi:10.1038/npp.2011.205
- Hasen, N. S., O'Leary, K. A., Auger, A. P., & Schuler, L. A. (2010). Social isolation reduces mammary development, tumor incidence, and expression of epigenetic regulators in wild-type and p53-heterozygotic mice. *Cancer Prev Res (Phila)*, *3*(5), 620-629. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-09-0225
- Heidari, M., & Ghodusi, M. (2015). The Relationship between Body Esteem and Hope and Mental Health in Breast Cancer Patients after Mastectomy. *Indian J Palliat Care*, *21*(2), 198-202. doi:10.4103/0973-1075.156500
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., . . . Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, *284*(5), 592-597.
- Ingram, R., & Luxton, D. (2005). Vulnerability-stress Models. In B. Hankin & J. Abela (Eds.), *Development of Psychopathology: A vulnerability-stress Perspective*: Sage Publications
- Jiao-Mei, X., Wen, G., & Feng-Lin, C. (2016). Quality of Life Among Breast Cancer Survivors 2 Years After Diagnosis: The Relationship With Adverse Childhood Events and Posttraumatic Growth. *Cancer Nurs*, *39*(3), E32-39. doi:10.1097/NCC.0000000000000280
- Johnson, S. B., Riley, A. W., Granger, D. A., & Riis, J. (2013). The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics*, *131*(2), 319-327. doi:10.1542/peds.2012-0469

- Jones, G. T., Power, C., & Macfarlane, G. J. (2009). Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain, 143*(1-2), 92-96. doi:10.1016/j.pain.2009.02.003
- Kaminska, M., Kubiowski, T., Ciszewski, T., Czarnocki, K. J., Makara-Studzinska, M., Bojar, I., & Staroslawska, E. (2015). Evaluation of symptoms of anxiety and depression in women with breast cancer after breast amputation or conservation treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Agric Environ Med, 22*(1), 185-189. doi:10.5604/12321966.1141392
- Kelly-Irving, M., Lepage, B., Dedieu, D., Lacey, R., Cable, N., Bartley, M., . . . Delpierre, C. (2013). Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC Public Health, 13*, 767. doi:10.1186/1471-2458-13-767
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1999). Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? *Eur J Cancer, 35*(11), 1603-1607.
- Koelsch, S., Boehlig, A., Hohenadel, M., Nitsche, I., Bauer, K., & Sack, U. (2016). The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Sci Rep, 6*, 23008. doi:10.1038/srep23008
- Korpimäki, S. K., Sumanen, M. P., Sillanmäki, L. H., & Mattila, K. J. (2010). Cancer in working-age is not associated with childhood adversities. *Acta Oncol, 49*(4), 436-440. doi:10.3109/02841860903521103
- Korpimäki, S. K., Sumanen, M. P., Sillanmäki, L. H., & Mattila, K. J. (2010). Cancer in working-age is not associated with childhood adversities. *Acta Oncol, 49*(4), 436-440. doi:10.3109/02841860903521103
- Kraus, P. L. (1999). Body image, decision making, and breast cancer treatment. *Cancer Nurs, 22*(6), 421-427; quiz 428-429.
- Kwakkenbos, L., Coyne, J. C., & Thombs, B. D. (2014). Prevalence of posttraumatic stress disorder (PTSD) in women with breast cancer. *J Psychosom Res, 76*(6), 485-486. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.03.103
- LaBarba, R. C. (1970). Experimental and environmental factors in cancer. A review of research with animals. *Psychosom Med, 32*(3), 259-276.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lillberg, K., Verkasalo, P. K., Kaprio, J., Teppo, L., Helenius, H., & Koskenvuo, M. (2003). Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol, 157*(5), 415-423.
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., . . . Memish, Z. A. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet, 380*(9859), 2224-2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8
- Lonstein, J. S., Gréco, B., De Vries, G. J., Stern, J. M., & Blaustein, J. D. (2000). Maternal behavior stimulates c-fos activity within estrogen receptor alpha-containing neurons in lactating rats. *Neuroendocrinology, 72*(2), 91-101. doi:54576
- Lutgendorf, S. K., & Andersen, B. L. (2015). Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: Mechanisms and interventions. *Am Psychol, 70*(2), 186-197. doi:10.1037/a0035730



- Lutgendorf, S. K., Sood, A. K., & Antoni, M. H. (2010). Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. *J Clin Oncol*, 28(26), 4094-4099. doi:10.1200/JCO.2009.26.9357
- Martinez-Delgado, B., Gallardo, M., Tanic, M., Yanowsky, K., Inglada-Perez, L., Barroso, A., . . . Benitez, J. (2013). Short telomeres are frequent in hereditary breast tumors and are associated with high tumor grade. *Breast Cancer Res Treat*, 141(2), 231-242. doi:10.1007/s10549-013-2696-6
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*, 87(3), 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*, 583(2-3), 174-185. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.071
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 Suppl 2, 17180-17185. doi:10.1073/pnas.1121254109
- McFarland, D. C., Andreotti, C., Harris, K., Mandeli, J., Tiersten, A., & Holland, J. (2016). Early Childhood Adversity and its Associations With Anxiety, Depression, and Distress in Women With Breast Cancer. *Psychosomatics*, 57(2), 174-184. doi:10.1016/j.psych.2015.11.008
- McFarlane, A. C. (2010). The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry*, 9(1), 3-10.
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., & Lambert, H. K. (2014). Childhood adversity and neural development: deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. *Neurosci Biobehav Rev*, 47, 578-591. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.10.012
- Mello, M. F., Faria, A. A., Mello, A. F., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., & Price, L. H. (2009). [Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]. *Rev Bras Psiquiatr*, 31 Suppl 2, S41-48.
- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., . . . Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 15(7), 485-515. doi:10.1038/nrd.2016.28
- Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull*, 137(6), 959-997. doi:10.1037/a0024768
- Molnar, B. E., Buka, S. L., & Kessler, R. C. (2001). Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. *Am J Public Health*, 91(5), 753-760.
- Moore, S. E., Scott, J. G., Ferrari, A. J., Mills, R., Dunne, M. P., Erskine, H. E., . . . Norman, R. E. (2015). Burden attributable to child maltreatment in Australia. *Child Abuse Negl*, 48, 208-220. doi:10.1016/j.chiabu.2015.05.006
- Morey, J. N., Boggero, I. A., Scott, A. B., & Segerstrom, S. C. (2015). Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Curr Opin Psychol*, 5, 13-17. doi:10.1016/j.copsyc.2015.03.007
- Morton, P. M., Schafer, M. H., & Ferraro, K. F. (2012). Does childhood misfortune increase cancer risk in adulthood? *J Aging Health*, 24(6), 948-984. doi:10.1177/0898264312449184

- Nakash, O., Levav, I., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Andrade, L. H., Angermeyer, M. C., . . . Scott, K. M. (2014). Comorbidity of common mental disorders with cancer and their treatment gap: findings from the World Mental Health Surveys. *Psychooncology*, *23*(1), 40-51. doi:10.1002/pon.3372
- Nakatani, Y., Iwamitsu, Y., Kuranami, M., Okazaki, S., Shikanai, H., Yamamoto, K., . . . Miyaoka, H. (2014). The relationship between emotional suppression and psychological distress in breast cancer patients after surgery. *Jpn J Clin Oncol*, *44*(9), 818-825. doi:10.1093/jjco/hyu089
- Nicolussi, A., & Sawada, N. (2011). Qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante. *Rev Gaucha Enferm*, *32*(4), 759-766.
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, *9*(11), e1001349. doi:10.1371/journal.pmed.1001349
- Nusslock, R., & Miller, G. E. (2016). Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. *Biol Psychiatry*, *80*(1), 23-32. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.017
- OMS, O. M. d. S. (1999). *Relatório da Consulta sobre Prevenção do Abuso Infantil*. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde.
- Palermo-Neto, J., de Oliveira Massoco, C., & Robespierre de Souza, W. (2003). Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav Immun*, *17*(1), 43-54.
- Parikh, D., De Ieso, P., Garvey, G., Thachil, T., Ramamoorthi, R., Penniment, M., & Jayaraj, R. (2015). Post-traumatic stress disorder and post-traumatic growth in breast cancer patients--a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*, *16*(2), 641-646.
- Peled, R., Carmil, D., Siboni-Samocha, O., & Shoham-Vardi, I. (2008). Breast cancer, psychological distress and life events among young women. *BMC Cancer*, *8*, 245. doi:10.1186/1471-2407-8-245
- Persky, V. W., Kempthorne-Rawson, J., & Shekelle, R. B. (1987). Personality and risk of cancer: 20-year follow-up of the Western Electric Study. *Psychosom Med*, *49*(5), 435-449.
- Petito, E., Nazário, A., Martinelli, S., Facina, G., & Gutiérrez, M. (2012). Application of a domicile-based exercise program for shoulder rehabilitation after breast cancer surgery. *Revista Lation-Americana de Enfermagem*, *20*(1).
- Price, L. H., Kao, H. T., Burgers, D. E., Carpenter, L. L., & Tyrka, A. R. (2013). Telomeres and early-life stress: an overview. *Biol Psychiatry*, *73*(1), 15-23. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.025
- Rett, M., Mesquita, P., Mendonça, A., Moura, D., & Santana, J. (2012). A cinesioterapia reduz a dor no membro superior de mulheres submetidas à mastectomia ou quadrantectomia. *Revista Dor*, *13*(3).
- Salmon, P., Hill, J., Krespi, R., Clark, L., Fisher, J., & Holcombe, C. (2006). The role of child abuse and age in vulnerability to emotional problems after surgery for breast cancer. *Eur J Cancer*, *42*(15), 2517-2523. doi:10.1016/j.ejca.2006.05.024
- Saul, A. N., Oberyshyn, T. M., Daugherty, C., Kusewitt, D., Jones, S., Jewell, S., . . . Dhabhar, F. S. (2005). Chronic stress and susceptibility to skin cancer. *J Natl Cancer Inst*, *97*(23), 1760-1767. doi:10.1093/jnci/dji401
- Schuler, L. A., & Auger, A. P. (2010). Psychosocially influenced cancer: diverse early-life stress experiences and links to breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*, *3*(11), 1365-1370. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0238

- Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (2004). Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*, *1032*, 63-84. doi:10.1196/annals.1314.006
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, *130*(4), 601-630. doi:10.1037/0033-2909.130.4.601
- Shapiro, S. L., Lopez, A. M., Schwartz, G. E., Bootzin, R., Figueredo, A. J., Braden, C. J., & Kurker, S. F. (2001). Quality of life and breast cancer: relationship to psychosocial variables. *J Clin Psychol*, *57*(4), 501-519.
- Shonkoff, J. P., Garner, A. S., Committee on Psychosocial Aspects of, C., Family, H., Committee on Early Childhood, A., Dependent, C., . . . Behavioral, P. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*, *129*(1), e232-246. doi:10.1542/peds.2011-2663
- Stamatakis, A., Kalpachidou, T., Raftogianni, A., Zografou, E., Tzanou, A., Pondiki, S., & Stylianopoulou, F. (2015). Rat dams exposed repeatedly to a daily brief separation from the pups exhibit increased maternal behavior, decreased anxiety and altered levels of receptors for estrogens (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ), oxytocin and serotonin (5-HT1A) in their brain. *Psychoneuroendocrinology*, *52*, 212-228. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.11.016
- Stanton, A. L., Danoff-Burg, S., & Huggins, M. E. (2002). The first year after breast cancer diagnosis: hope and coping strategies as predictors of adjustment. *Psychooncology*, *11*(2), 93-102.
- Stefanski, V., & Ben-Eliyahu, S. (1996). Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and beta-adrenergic mechanisms. *Physiol Behav*, *60*(1), 277-282.
- Steplewski, Z., Vogel, W. H., Ehya, H., Poropatich, C., & Smith, J. M. (1985). Effects of restraint stress on inoculated tumor growth and immune response in rats. *Cancer Res*, *45*(10), 5128-5133.
- Stephens, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, *21*(7), 901-912. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.011
- Sterlemann, V., Ganea, K., Liebl, C., Harbich, D., Alam, S., Holsboer, F., . . . Schmidt, M. V. (2008). Long-term behavioral and neuroendocrine alterations following chronic social stress in mice: implications for stress-related disorders. *Horm Behav*, *53*(2), 386-394. doi:10.1016/j.yhbeh.2007.11.001
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*, *27*(1-2), 33-44.
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, *170*(10), 1114-1133. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12070957
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry*, *57*(3), 241-266. doi:10.1111/jcpp.12507
- Thaker, P. H., Yazici, S., Nilsson, M. B., Yokoi, K., Tsan, R. Z., He, J., . . . Sood, A. K. (2005). Antivascular therapy for orthotopic human ovarian carcinoma through blockade of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptors. *Clin Cancer Res*, *11*(13), 4923-4933. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2060

- Thomas, C., Hyppönen, E., & Power, C. (2008). Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics*, *121*(5), e1240-1249. doi:10.1542/peds.2007-2403
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, *53*(4), 865-871.
- Tyrka, A. R., Burgers, D. E., Philip, N. S., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2013). The neurobiological correlates of childhood adversity and implications for treatment. *Acta Psychiatr Scand*, *128*(6), 434-447. doi:10.1111/acps.12143
- Vasquez, D. A., Rosenberg, S. M., Gelber, S. I., Ruddy, K. J., Morgan, E., Recklitis, C. J., . . . Partridge, A. H.** (2016). *Post-traumatic stress disorder in young breast cancer survivors*. Paper presented at the Cancer Survivorship Symposium: Advancing Care and Research.
- Viola, T. W., Salum, G. A., Kluwe-Schiavon, B., Sanvicente-Vieira, B., Levandowski, M. L., & Grassi-Oliveira, R. (2016). The influence of geographical and economic factors in estimates of childhood abuse and neglect using the Childhood Trauma Questionnaire: A worldwide meta-regression analysis. *Child Abuse Negl*, *51*, 1-11. doi:10.1016/j.chiabu.2015.11.019
- Voigt, V., Neufeld, F., Kaste, J., Bühner, M., Sckopke, P., Wuerstlein, R., . . . Hermelink, K. (2016). Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study. *Psychooncology*. doi:10.1002/pon.4102
- Wechsler, D. (1987). *The Wechsler Memory Scale*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, *116*(14), 3348-3356. doi:10.1002/cncr.25098
- Williams, J. B., Pang, D., Delgado, B., Kocherginsky, M., Tretiakova, M., Krausz, T., . . . Conzen, S. D. (2009). A model of gene-environment interaction reveals altered mammary gland gene expression and increased tumor growth following social isolation. *Cancer Prev Res (Phila)*, *2*(10), 850-861. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0238
- Witek Janusek, L., Tell, D., Albuquerque, K., & Mathews, H. L. (2013). Childhood adversity increases vulnerability for behavioral symptoms and immune dysregulation in women with breast cancer. *Brain Behav Immun*, *30 Suppl*, S149-162. doi:10.1016/j.bbi.2012.05.014
- Witek-Janusek, L., Gabram, S., & Mathews, H. L. (2007). Psychologic stress, reduced NK cell activity, and cytokine dysregulation in women experiencing diagnostic breast biopsy. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(1), 22-35. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.09.011
- Woodward, C., & Joseph, S. (2003). Positive change processes and post-traumatic growth in people who have experienced childhood abuse: understanding vehicles of change. *Psychol Psychother*, *76*(Pt 3), 267-283. doi:10.1348/147608303322362497
- Wyatt, G. E., Loeb, T. B., Desmond, K. A., & Ganz, P. A. (2005). Does a history of childhood sexual abuse affect sexual outcomes in breast cancer survivors? *J Clin Oncol*, *23*(6), 1261-1269. doi:10.1200/JCO.2005.01.150
- Zhou, X., Meeker, A. K., Makambi, K. H., Kostis, O., Kallakury, B. V., Sidawy, M. K., . . . Zheng, Y. L. (2012). Telomere length variation in normal epithelial cells

adjacent to tumor: potential biomarker for breast cancer local recurrence.  
*Carcinogenesis*, 33(1), 113-118. doi:10.1093/carcin/bgr248  
Zuckerman, M. (1999). *Vulnerability to Psychopathology: A Biosocial Model*.  
Washington, DC: American Psychological Association.