

Lisandra Marlene da Costa Marques

Sono e cancro da mama



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2017



Sono e Cancro da mama

Lisandra Marlene da Costa Marques

Sono e cancro da mama

Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2017

Sono e Cancro da mama

Lisandra Marlene da Costa Marques

Sono e cancro da mama

O aluno: \_\_\_\_\_

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para obtenção do Mestrado  
Integrado em Ciências  
Farmacêuticas, sob orientação da  
Professora Doutora Raquel Silva.

## Sumário

**Objetivos:** O objetivo deste projeto foi analisar as bases fisiológicas do sono e do cancro e verificar a associação entre os distúrbios de sono e a incidência de cancro, especificamente o cancro da mama.

**Métodos:** A metodologia, de cariz teórico, teve por base as publicações científicas pesquisadas na Língua Portuguesa, Língua Inglesa e Língua Espanhola, a partir de 2005 até ao término da redação da tese. A pesquisa via on-line foi realizada através de bases científicas na área do sono e do cancro. Foram selecionadas as publicações consideradas importantes para o tema, através da pesquisa por palavras-chaves diretamente relacionadas com o sono e o cancro.

**Descrição:** Os distúrbios do sono, isto é, o défice de sono, quer em duração, quer em qualidade, podem estar associados a riscos aumentados de diversas patologias, nomeadamente a obesidade, a diabetes, alguns cancros, entre outros. A causa parece estar relacionada a alterações no sistema neuro-endócrino com resultados negativos para o sistema imunológico e o metabolismo. Até à data, o número de estudos publicados sobre a duração do sono e o risco de cancro produziram resultados interessantes, porém inconsistentes, relatando riscos elevados associados com durações de sono em períodos curtos e longos, bem como sem qualquer associação para uma variedade de cancros. Essas inconsistências podem ser parcialmente reflexo de diferentes caminhos mecanicistas que operam para diferentes sítios de cancro.

A incidência de cancro da mama aumentou nas últimas décadas por razões que são parcialmente compreendidas. As perturbações do sono são dos sintomas mais frequentes entre pacientes oncológicos, especialmente em doentes com cancro da mama.

**Palavras-chave:** Sono, Distúrbios do Sono, Insónias, Fatores de Risco, Cancro da mama.

## Abstract

**Objectives:** The objective of this project was to analyze the physiological bases of sleep and cancer and to verify the association between sleep disorders and the incidence of cancer, specifically breast cancer.

**Methods:** The theoretical methodology was based on the scientific publications researched in the Portuguese Language, English Language and Spanish Language, from 2005 until the end of the writing of the thesis. Online research was conducted through scientific bases in the area of sleep and cancer. We selected the publications considered important for the theme, through the search for keywords directly related to sleep and cancer.

**Description:** Sleep disturbances, that is, sleep deficit, both in duration and in quality, may be associated with increased risks of several pathologies, namely obesity, diabetes, some cancers, among others. The cause seems to be related to changes in the neuro-endocrine system with negative results for the immune system and metabolism. To date, the number of published studies on sleep duration and cancer risk have yielded interesting yet inconsistent results, reporting high risks associated with short and long duration of sleep as well as no association for a variety of cancers. These inconsistencies may be partially reflective of different mechanistic pathways that operate for different cancer sites.

The incidence of breast cancer has increased in recent decades for reasons that are partially understood. Sleep disturbances are among the most common symptoms among oncology patients, especially in patients with breast cancer.

**Key words:** Sleep, Sleep Disorders, Insomnia, Risk Factors, Breast Cancer.

## Dedicatórias

Aos meus Pais e irmãos, pilares na minha vida, meus maiores Amores, minha família, que sempre unida e na sua humildade, esforço e orgulho conseguiram entender a importância da aquisição de conhecimentos e a concretização de uma realização pessoal. Ao meu namorado, outro pilar nesta minha longa caminhada sem nunca permitir que o desânimo tomasse conta de mim sobretudo pela privação de muito da minha/nossa vida social, peça elementar para ultrapassar todos os obstáculos que surgiram e a força maior para ganhar coragem e seguir em frente.

Aos meus amigos, colegas de trabalho, sempre cúmplices de uma parte deste percurso que agora termina.

À minha colega de curso e amiga, Diana, um apoio fundamental em todo este percurso, percurso que juntas começamos, pois, o destino assim o ditou, e juntas agora terminamos, e sempre amparadas uma pela outra, é caso para afirmar que nada acontece por acaso, e ainda bem que assim foi! Só te desejo o maior sucesso e felicidade, de coração, levo uma amiga para a vida!

À Dra. Sandra Amorim, Diretora Técnica da Farmácia onde trabalho, por todo o incentivo que me impulsionou a iniciar esta caminhada, assim como pela confiança depositada em mim para fazer face à continuação do meu trabalho e à conclusão deste curso.

À Dra. Sandra Guimarães, médica psiquiatra, que me acompanhou nos piores momentos desta fase, quando a ansiedade tomou conta de mim, foi também a Dra. que me ajudou a ultrapassar esses momentos de angústia e sempre, mas sempre, com palavras de apoio e incentivo para terminar o curso com força e nem por nada nem nunca desistir, o meu mais sincero obrigado pelo apoio.

Este trabalho, este finalizar de uma longa caminhada é dedicada a todos vós, obrigada por todo o vosso esforço, orgulho e amor, na minha caminhada por esta conquista que agora partilho convosco. Conquista por vezes pautada por obstáculos, mas também de alegrias e sucessos e, continuamente acompanhada por aqueles que tornaram possível a sua conclusão.

## Agradecimentos

À minha professora orientadora por toda a disponibilidade, atenção e ajuda prestadas, no sentido da conclusão deste projeto.

"Às pessoas que nos fortalecem quando nos sentimos mais  
fracos, às que nos encorajam e torcem pelos nossos  
sonhos.  
Às que nos ouvem sem se cansar, às que seguram a nossa  
mão, às que nos aliviam o cansaço e reconhecem em nós o  
melhor que podemos ser.  
Às que nos são riso, calma, proteção, ternura, gratidão e  
lealdade."

Um sincero Obrigada a Todos!

## Lista de Siglas

AASM – American Academy of Sleep Medicine - Academia Americana da Medicina do Sono

DS – Distúrbio do Sono

EEG – Electroencefalograma

ICDS - International Classification of Sleep Disorders - Classificação internacional dos distúrbios do sono

IMC – Índice de Massa Corporal

NF-Kb – Nuclear factor NF-Kb - Factor Nuclear Kappa-B

NREM – Non-rapid eye movement - Movimento não-rápido dos olhos

PD – Perturbação Depressiva

PH – Perturbação do Humor

PS – Perturbação do Sono

PSG – Polissonografia

REM – Rapid Eye Movement - Movimento rápido dos olhos

SAOS - Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SDB – Sleep-disordered breathing - Distúrbios Respiratórios do Sono

SLP - Sono Lento Profundo

WHI - Women's Health Initiative - Iniciativa na Saúde da Mulher

WHO – World Health Organization - Organização Mundial de Saúde

Índice

I. Introdução.....	11
II. Metodologia.....	13
III. Sono e cancro da mama.....	14
3.1 Fisiologia do sono.....	14
i.Funções do Sono .....	15
ii.Distúrbios do Sono.....	16
iii.A insónia.....	18
3.2 Bases Fisiológicas do Cancro .....	20
i.Cancro da mama.....	23
3.3 Perturbações do Sono e Cancro .....	24
i.Perturbações do Sono e Cancro da mama.....	25
3.4 Relação entre a curta duração do sono e o cancro da mama.....	32
3.5 Relação entre a má qualidade do sono e o cancro da mama.....	35
3.6 Relação entre sonolência diurna e cancro da mama .....	36
IV. Conclusão .....	37
V. Bibliografia.....	39

Índice de Tabelas

Tabela 1. Perturbações do sono e Cancro da mama .....	25
---	----

Índice de Figuras

Figura 1. Fluxograma da pesquisa .....	14
--	----

## I. Introdução

O sono é um processo incompreensível devido à natureza particular das suas manifestações comportamentais e psicológicas, sendo definido como um processo bastante complexo (Garcia & Coelho, 2009; Paiva & Bentes, 2013). Na primeira metade do século XX reconheceu-se o sono como não sendo só a ausência de vigília ou ausência de atividade cerebral, mas, e pelo contrário, um processo cerebral ativo (Garcia & Coelho, 2009).

O carácter definido como “obrigatório” da interrupção da atividade de vigília, o padrão cíclico, a duração (ocupamos um terço das nossas vidas a dormir), a semelhança com a morte, a coexistência de sonhos e a proximidade de níveis “profundos” e “irracionais” de ser, constituem aspetos perturbadores e até hoje não esclarecidos (Paiva & Bentes, 2013). A qualidade do sono é um fator que influencia a recuperação do organismo, sendo também fundamental para o bem-estar do indivíduo e para o funcionamento normal do seu organismo. Devido a essas importantes funções, as perturbações do sono (PS) podem acarretar alterações significativas no funcionamento normal do indivíduo, além de comprometer a sua qualidade de vida. A privação do sono pode dar origem à depressão, irritabilidade e alterações de memória (Paiva, 2017).

O sono normal varia ao longo do desenvolvimento humano quanto à duração, distribuição de estádios e ritmo circadiano (Muller & Guimarães, 2007). O padrão do sono aumenta durante o crescimento e situações de esforço físico, aumenta e/ou diminui na gravidez e altera-se com o avanço da idade (Silva & Paiva, 2015). Em média, os adultos dormem cerca 7-8 horas por dia.

O sono é imprescindível para a manutenção de uma vida saudável, ao que se tem verificado que as alterações nos seus padrões estão presentes em diversas patologias (Muller & Guimarães, 2007). Particularmente, o trabalho noturno tem sido associado a elevados riscos de vários cancros e foi categorizado como um potencial carcinogénico (Gu et al., 2016).

Sabe-se que o cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo (Fradique, 2010). Em Portugal é a segunda principal causa de morte (Fradique, 2010). Por sua vez, a insónia é o distúrbio do sono mais comum e é frequentemente secundária a fatores físicos e/ou psicológicos relacionados com o cancro e/ou seu tratamento. As alterações físicas aliadas ao estigma social na doença oncológica provocam alteração psicológica (Fradique, 2010). Assim sendo, os pacientes com cancro relatam insónia, fraca qualidade do sono e curta duração do mesmo (Roscoe et al., 2007). Estes doentes frequentemente

relatam uma baixa eficiência de sono (razão do tempo para adormecer e do tempo total que se encontram na cama). Os principais fatores que justificam a insónia em doentes com cancro incluem o diagnóstico do cancro, o tipo e estágio de cancro, dor, efeitos de tratamentos (por exemplo, náuseas, vómitos, etc.) e/ou os efeitos iatrogénicos diretos do tratamento no sono (Roscoe et al., 2007). Aproximadamente 25% a 50% de todas as prescrições para pacientes com cancro referem-se a medicamentos hipnóticos (Roscoe et al., 2007).

Além disso, as perturbações do sono podem persistir por muitos anos em sobreviventes do cancro, após o diagnóstico e a conclusão do tratamento, tornando-se um dos problemas mais descritos (Roscoe et al., 2007).

A qualidade e quantidade do sono diárias são uma parte importante da vida saudável.

A privação do sono tem sido associada à mortalidade a uma série de doenças crónicas como a doença cardíaca coronária, diabetes, síndrome metabólica e obesidade (Thompson & Li, 2014). Dados crescentes têm sido associados a distúrbios do sono a risco de vários tipos de cancro. Grande parte das evidências que suportam uma ligação de cancro vem de estudos epidemiológicos de trabalho por turnos e a curta duração do sono (Thompson & Li, 2014).

O objetivo deste projeto será analisar as bases fisiológicas do sono e do cancro e verificar a associação entre a qualidade e quantidade do sono e a incidência de cancro. Neste trabalho será então discutida a relação entre o défice do sono, a má qualidade e quantidade do sono, as perturbações do sono como seja a insónia, com uma patologia que é o cancro da mama, através de uma revisão bibliográfica centrada em publicações científicas.

## II. Metodologia

A metodologia deste trabalho fundamentou-se numa abordagem metodológica de cariz teórico tendo por base uma pesquisa bibliográfica, realizada entre novembro de 2016 até julho de 2017. Para tal recorreu-se - como fontes principais- a publicações científicas, e a documentação existente nos arquivos públicos. Também se recorreu a pesquisa manual, nomeadamente a teses de mestrado já executadas.

A pesquisa via online foi realizada através de bases científicas como o “PubMed”, “B-on”, “Science Direct”, “Scielo Portugal”, “Scielo Brasil”, e em jornais científicos específicos da área do cancro e uma do sono como “Revista Portuguesa de Oncologia”, “The Oncologist”, “British Journal of Cancer”, “A Cancer Journal for Clinicians”, “Journal of Sleep Research”. As palavras-chave utilizadas para a mesma pesquisa foram: “Sleep and cancer”, “Sleep disorders”, “Cancer”, “Breast Cancer”, “breast cancer” AND “sleep”, “breast cancer” AND “sleep duration”, “breast cancer” AND “sleep quality”, “breast cancer” AND “daytime sleepiness”

A pesquisa das publicações científicas relativas ao tema do trabalho, cingiram-se sobretudo a publicações concretizadas a partir do ano 2005 até julho de 2017. As mesmas foram pesquisadas em línguas como a Língua Portuguesa, Língua Inglesa e Língua Espanhola. Outras publicações encontradas noutras línguas constituíram critérios de exclusão para a redação deste trabalho, bem como, trabalhos realizados em animais e noutros cancros, que não o da mama.

Numa fase inicial, os artigos foram sujeitos a uma triagem com base nos títulos e nos resumos, de forma a avaliar se abordavam claramente o tema em estudo, excluindo aqueles em que tal não se verificava. Posteriormente, foi realizada uma leitura integral dos artigos selecionados e o seu emparelhamento por subtemas de acordo com os objetivos do trabalho.

Foram ainda selecionadas as publicações (livros e teses de mestrado) disponíveis, em acesso eletrónico, nas bibliotecas da Universidade Fernando Pessoa e na Biblioteca Municipal de Caldas de Vizela (Figura 1).

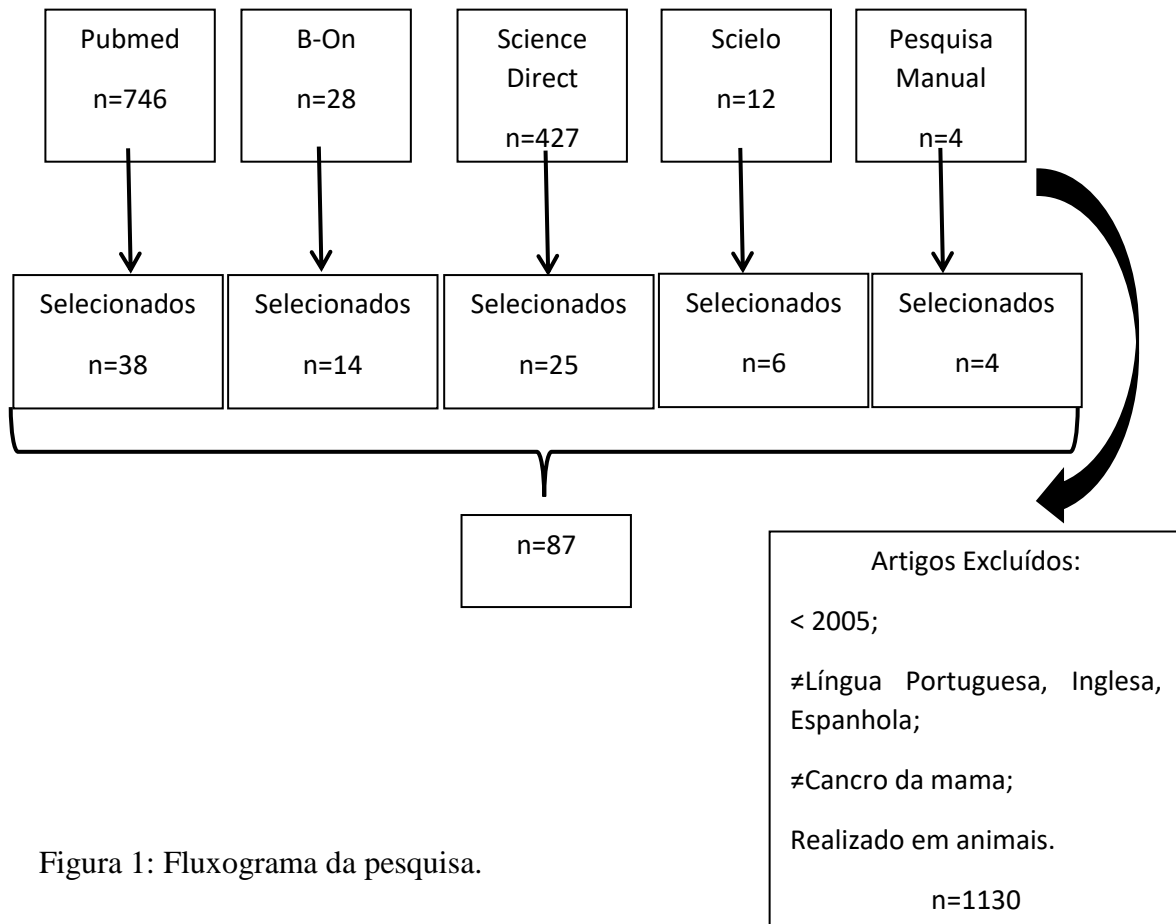


Figura 1: Fluxograma da pesquisa.

### III. Sono e cancro da mama

#### 3.1 Fisiologia do sono

Em meados do século XX descobriu-se que o sono se compõe em dois estados (Garcia & Coelho, 2009). Um sono normal compreende duas fases, o sono NREM (movimento não-rápido dos olhos), que engloba os estádios I, II e III, e o sono REM (movimento rápido dos olhos), já que neste estado os olhos se movem (Altevogt, 2006; *American Academy of Sleep Medicine*, 2007; Garcia & Coelho, 2009; Jafari, 2010; Lee-Chiong, 2009). O electroencefalograma (EEG) durante a vigília caracteriza-se por predominância de atividade alfa, de oito a treze Hz, com um máximo posterior, de olhos fechados (Altevogt, 2006; *American Academy of Sleep Medicine*, 2007; Jafari, 2010;).

O estádio I consiste em frequências mistas e de baixa voltagem, com diminuição da amplitude e quantidade de ritmo alfa, sendo características as ondas teta de quatro a sete Hz e as ondas do vértex (Altevogt, 2006; *American Academy of Sleep Medicine*, 2007; Jafari, 2010; Lee-Chiong, 2009).

O estágio II caracteriza-se por frequências mistas e de baixa amplitude, de predomínio teta, surgindo complexos K e fusos de sono (Jafari, 2010; Lee-Chiong, 2009). Já o estágio III consiste em ondas delta, com frequências de 0,5 a treze Hz e amplitudes superiores a setenta e cinco  $\mu$ V (Jafari, 2010; Lee-Chiong, 2009).

Por seu lado, o sono REM apresenta um padrão distinto com predomínio de frequências rápidas e mistas (ondas beta, ondas alfa e ondas teta), ondas em dentes de serra, presença de movimentos rápidos dos olhos isolados ou em surtos e atividade muscular significativamente inferior à registada durante o sono NREM (Jafari, 2010; Lee-Chiong, 2009).

Habitualmente, o ECG normal apresenta uma latência do sono entre dez a trinta minutos, uma latência do sono REM entre oitenta a cem minutos, três a cinco ciclos de sono, maior quantidade de sono lento profundo (SLP) no primeiro ciclo de sono, progressiva diminuição do SLP e aumento dos períodos de sono REM ao longo da noite, uma eficiência do sono superior a noventa por cento e um número de despertares por hora de sono inferior a vinte (Jafari, 2010; Lee-Chiong, 2009).

#### i. Funções do Sono

O sono é uma função biológica fundamental em diversas tarefas nomeadamente na consolidação da memória, na visão binocular, na termorregulação do cérebro e do sono, na conservação e restauração do metabolismo energético cerebral, na regulação de processos metabólicos, nos sonhos, no desempenho psicomotor, nas interações com o sistema imunológico, e no desenvolvimento e maturação do cérebro (Muller & Guimarães, 2007; Silva & Paiva, 2015).

As características do sono e a quantidade do mesmo provocam alterações significativas no metabolismo cerebral. As perturbações do sono (PS) podem assim levar a alterações significativas no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo, além de comprometer a qualidade de vida. Existem várias patologias associadas às perturbações do sono, cujo risco está aumentado desde as crianças aos adultos, ao que se pode indicar o cancro (Silva & Paiva, 2015).

Sabe-se que o sono é fundamental, mas a sua objetiva função ainda está por explicar. Atualmente o que se pensa é que o sono é um processo multifuncional, que executa diversas funções. Esse carácter multifuncional faz com que o sono não seja facilmente substituível, tal como o são outros órgãos ou sistemas (Rauchs, Desgranges, Foret, & Eustache, 2005). Várias teorias têm sido propostas, numa tentativa de compreender

algumas das funções do sono, sendo as mais divulgadas a Teoria da Restauração do Organismo e a da Conservação da Energia ou Adaptação (Rauchs, Desgranges, Foret, & Eustache, 2005).

Segundo a Teoria da Restauração do Organismo (Rauchs, Desgranges, Foret, & Eustache, 2005), o sono seria fundamental para restaurar todo o organismo, quer física, quer mentalmente. Esta teoria baseia-se no facto de durante o sono NREM existir um aumento do anabolismo proteico e um aumento dos níveis de algumas hormonas (tais como a hormona de crescimento e a testosterona), assim como a diminuição de hormonas catabolizantes, como é o caso do cortisol. O sono REM estaria associado particularmente à restauração de funções cognitivas, conceito que seria fortalecido pelo aumento do sono REM intra-uterino e durante a infância, alturas propícias ao normal desenvolvimento cerebral. Na Teoria da Conservação de Energia, as energias físicas e mentais gastas durante o dia seriam compensadas por uma diminuição do consumo de energia durante a noite. Assim, uma das funções do sono seria a preservação de energia. Na realidade, durante o sono observa-se uma redução do metabolismo e da temperatura corporal. Alguns estudos sugerem que o sono REM e o sono lento poderão estar envolvidos na consolidação da memória, embora não haja consenso relativamente ao contributo exato de cada estado de sono. O sistema de representação perceptual assim como a memória semântica também parecem ter benefícios com o sono REM, enquanto que a memória episódica devido a sua enorme complexidade ainda persiste na dúvida. Apesar dos consideráveis avanços na última década, inúmeras contradições permanecem, particularmente no que diz respeito ao impacto da privação do sono REM na consolidação de textos ou palavras. Apesar de existirem outras teorias, na realidade nenhuma das hipóteses é totalmente explicativa quanto à função do sono, nomeadamente em relação à complexidade e variabilidade durante a noite. Uma vez que não existe consenso, cada uma das teorias contribui certamente para o alargamento e interesse crescente acerca das funções do sono (Rauchs, Desgranges, Foret, & Eustache, 2005).

## ii. Distúrbios do Sono

O sono insuficiente em qualidade e quantidade pode resultar em distúrbios do sono (DS), tais como insónia crónica, síndrome das pernas inquietas, apneia do sono e narcolepsia (Silva & Paiva, 2015).

Os DS estão ainda associados às perturbações do humor (PH), sendo considerados uma manifestação biológica das perturbações depressivas (PD). A depressão é um problema

psiquiátrico, o mais comum em clínica geral. É uma patologia quem tem muitas vezes como desfecho o suicídio (Cartwright & Godlee, 2004).

Os DS representam alterações no ciclo vigília-sono e são divididos em quatro grupos, de acordo com os agentes etiológicos. Os DS primários resultam de alterações endógenas dos mecanismos de vigília-sono e incluem as dissónias e as parassónias. Os DS secundários estão relacionados com outra perturbação mental (PH ou ansiedade, por exemplo), com outra doença médica ou são induzidos por substâncias (Altevogt, 2006; Lee-Chiong, 2009; Winkelman, 2010). Dissonias são distúrbios do sono que acarretam sintomas como insónia e/ou sonolência diurna. As principais causas são: hábitos inadequados, uso de álcool ou de medicamentos para dormir, apneia obstrutiva, movimentos periódicos dos membros, narcolepsia, e os distúrbios do ritmo circadiano.

A insónia é a queixa mais frequente relacionada com o sono (Garcia & Coelho, 2009). Caracteriza-se pela incapacidade de iniciar ou manter o sono (Silva & Paiva, 2015). Na grande maioria das vezes a insónia está relacionada com a redução da quantidade de horas necessárias para um sono satisfatório. Esta quantidade ideal de horas de sono é uma característica individual. Por vezes a queixa de insónia está relacionada à qualidade do sono, condição em que o paciente refere que não acorda bem, que, embora tenha dormido uma quantidade de horas de sono satisfatória, o seu sono não foi reparador. Relativamente ao período de sono pode ser classificada em inicial (quando a pessoa apresenta dificuldade em iniciar o sono) intermédia (dificuldade em manter o sono) e final (apresenta despertar precoce). Quanto à duração classifica-se de curta, transitória e crónica. A insónia de curta duração decorre de alterações ambientais, stress, ansiedade e/ou depressão e desaparece espontaneamente quando o indivíduo se adapta às mudanças e remove os fatores causais. A insónia transitória dura geralmente uma a três semanas e a insónia crónica tem uma duração superior a três semanas podendo permanecer para o resto da vida. É mais frequente em pessoas com distúrbios psiquiátricos, dependentes do álcool ou outras drogas, portadores de demência ou doenças ou condições graves (Rosales, Egoavil, Cuz, & Castro, 2007). Um outro tipo de insónia é a designada psicofisiológica ou comportamental ou aprendida que pode resultar de estados de ansiedade e a comportamentos inadequados tais como expectativas negativas relativas ao sono (medo de ser incapaz de dormir) (Silva & Paiva, 2015), ao cansaço diurno, hábitos irregulares de sono, persistência de pensamentos em problemas e situações de conflito na hora de dormir (Rosales, Egoavil, Cuz, & Castro, 2007).

A apneia do sono corresponde a uma paragem respiratória durante o sono, que

quando se torna frequente, pode comprometer gravemente a saúde e a qualidade de vida. A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é frequente e caracteriza-se basicamente pelo ressonar alto e pela sonolência diurna excessiva (Silva & Paiva, 2015). É uma doença crónica de etiologia multifatorial, mas, na maioria dos casos, está associada ao excesso de peso (Rosales, Egoavil, Cuz, & Castro, 2007). A Apneia do Sono é definida pela paragem do fluxo de ar durante um período de 5 segundos ou de dois ciclos respiratórios. A Hipopneia do Sono é caracterizada pela redução do fluxo aéreo em 50% ou mais, no mesmo período de tempo. O número de apneias por hora de sono (índice de apneia) acima de 5 tem sido considerado como critério de anormalidade. Um índice de apneia de cinco ou menos episódios por hora é considerado um quadro leve. Acima desse número, aumentam os riscos de morbilidade. Considera-se grave a ocorrência de 20 ou mais episódios de apneia por hora na presença de hipertensão arterial sistémica, arritmias cardíacas e sonolência diurna (Rosales, Egoavil, Cuz, & Castro, 2007)

A narcolepsia é uma doença auto-imune e caracteriza-se por sonolência diurna excessiva e ataques de sono irresistíveis, geralmente associados a episódios de cataplexia e outros fenómenos ligados ao sono REM. Os episódios de narcoplepsia podem ocorrer em circunstâncias como caminhar e outras formas de atividade física (Rosales, Egoavil, Cuz, & Castro, 2007). Tradicionalmente, é considerada pelos pediatras, como uma doença rara na criança, no entanto, é importante salientar que o diagnóstico é feito muitas vezes com um atraso importante, em média de 13 a 14 anos após o início dos sintomas (Drake, 2007; Rosales, Egoavil, Cruz & Castro 2007;).

A síndrome das pernas inquietas caracteriza-se por uma sensação desagradável que leva a um movimento repentino das pernas, muitas vezes associada a sensação de dor ou de queimadura (Silva & Paiva, 2015). Os sintomas podem melhorar com o movimento das pernas, o mexer e o andar, e por vezes o doente levanta-se subitamente da cama, e sem razão aparente, começa a andar. Estas manifestações dificultam o início do sono, e o doente só de madrugada consegue adormecer. Por isso, quando acorda, está cansado e com dores de cabeça (Paiva, 2017).

Os transtornos do sono comuns, variam ao longo da vida e cada um pode influenciar doenças relacionadas com a idade, como as cardiovasculares e diabetes (Redline, 2014).

### iii. A insónia

A insónia é a sensação subjetiva de sono insuficiente ou não reparador podendo ser definida como um sintoma ou como uma síndrome, classificando-se como a PS mais frequente (Parra, 2016).

As características essenciais da insónia são a não satisfação quanto à qualidade e/ou quantidade do sono, queixas de dificuldade em iniciar ou manter o sono, apesar de adequadas oportunidades e circunstâncias (Silva & Paiva, 2015).

A insónia pode manifestar-se em diferentes períodos de sono. A insónia inicial caracteriza-se quando existe dificuldade em iniciar o sono; a insónia intermédia quando existem despertares frequentes ou prolongados durante a noite; e a insónia terminal quando se verifica um despertar precoce com dificuldade ou mesmo incapacidade para retomar o sono (Parra, 2016). A insónia intermédia é a mais comum, seguindo-se a insónia inicial (Parra, 2016). A dificuldade em iniciar o sono define-se como uma noção subjetiva de latência de sono superior a 20-30 minutos; dificuldade na manutenção do sono como a noção de despertar noturno com duração superior a 20-30 minutos; e despertar precoce como um despertar pelo menos 30 minutos antes do planeado, com um tempo total de sono inferior a 6 horas e meia (Parra, 2016). As queixas diurnas da insónia incluem fadiga ou sonolência, défices cognitivos presentes ao nível da atenção, concentração ou memória e alterações do humor, sobretudo irritabilidade e instabilidade emocional, mas também sintomas ansiosos ou depressivos (Parra, 2016). Anteriores sistemas diagnósticos tentavam diferenciar a insónia "primária" da "secundária". Considerando a insónia crónica: "primária" se preenchia os critérios diagnósticos e tendo sido excluída uma causa médica, psiquiátrica ou ambiental; e "secundária" se se inferia como causa outra doença médica ou psiquiátrica. Contudo, uma vez que as relações entre condições médicas, psiquiátricas e a insónia são frequentemente bidirecionais, difíceis de precisar e sofrem alterações ao longo do tempo, esta dicotomia torna-se discutível, tendo – se passado a designar a insónia anteriormente "secundária" como comórbida. Deste modo, a terceira edição da *International Classification of Sleep Disorders (ICDS-3)* e a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* distanciaram-se desta subdivisão, passando a considerar só o diagnóstico de insónia crónica com base na frequência e duração dos sintomas, independentemente das condições coexistentes (Parra, 2016).

Em suma, a insónia crónica surge quando os sintomas estão presentes em três ou mais noites por semana e persistem durante mais de um mês. Se o doente manifestar sintomas durante um período inferior a insónia é classificada de aguda (Parra, 2016).

Estão descritos como fatores de risco para a insónia crónica: aumento da idade, sexo feminino, co-morbilidade (doença médica, psiquiátrica, abuso de substâncias), escassas

relações sociais, baixo nível socioeconómico, separação matrimonial ou de um parceiro, o desemprego e o trabalho por turnos (Cavadas & Ribeiro, 2011).

### 3.2 Bases Fisiológicas do Cancro

Cancro é um termo genérico para um grande grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento de células anormais para além do habitual, podendo invadir partes adjacentes do corpo e/ou se espalhar para outros órgãos. Outros termos comuns utilizados são tumores malignos e neoplasias. O cancro pode afetar quase qualquer parte do corpo (WHO, 2017).

O cancro é a segunda principal causa de morte em todo o mundo e foi responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015, sendo que o cancro do pulmão, da próstata, colo-rectal, do estômago e do fígado são os tipos mais comuns de cancro nos homens, enquanto o cancro da mama, colo-rectal, do pulmão, do colo do útero e cancro do estômago são os mais comuns entre as mulheres (WHO, 2017).

A investigação constante, nesta área é, indiscutivelmente, necessária. Sabe-se, cada vez mais, sobre as suas causas, sobre a forma como se desenvolve, cresce e como progride (Almeida et al., 2005). São também estudadas novas formas de o prevenir, detetar e tratar, tendo como principal objetivo a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, durante e após o tratamento (Almeida et al., 2005).

De uma forma geral, o cancro pode ser descrito como uma doença genética que envolve a desregulação de múltiplas vias responsáveis por processos fundamentais à célula, tais como a proliferação, diferenciação, migração e morte celular. Esta desregulação é consequência de alterações genéticas observadas nas células tumorais, que se podem manifestar através de rearranjos cromossómicos como translocações, deleções e inserções, amplificação de determinados genes e mutações pontuais. A carcinogénese representa assim o culminar de um processo que envolve múltiplas etapas, tanto a nível genético como a nível fenotípico. Estas alterações podem ser adquiridas pela ação de determinados agentes ambientais, como substâncias químicas, radiação ou vírus, ou podem ser herdadas na linhagem germinativa. Os principais genes afetados por estas alterações podem ser divididos em três principais categorias: os oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes reguladores da apoptose. O processo neoplásico resultante é caracterizado por um aumento do número de células tumorais, que pode resultar da estimulação da divisão celular e/ou da inibição da apoptose. Hanham e Weinberg (2000) propuseram seis características na fisiologia da célula tumoral que a

distinguem de uma célula dita normal, sendo elas: auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais de inibição de crescimento, evasão à apoptose, potencial replicativo ilimitada, capacidade de invasão de tecidos e metastização. Ao longo da última década e com os avanços na investigação, duas novas características foram adicionadas a esta lista, a reprogramação do metabolismo energético e a evasão ao sistema imune. Também é importante ter em conta que os tumores exibem outra dimensão de complexidade que consiste num repertório de células normais que criam o “microambiente tumoral”, favorecendo a aquisição de características que levem à transformação de uma célula normal numa célula neoplásica (Santos et al., 2013).

Os mecanismos que regulam o contato e a permanência de uma célula ao lado de outra, bem como os de controle do seu crescimento, ainda constituem uma das áreas menos conhecidas da biologia. Sabe-se que o contato e a permanência de uma célula junto à outra são controlados por substâncias intracitoplasmáticas, mas ainda é pouco compreendido o mecanismo que mantém as células normais agregadas em tecidos. Ao que parece, elas reconhecem-se umas às outras por processos de superfície, os quais ditam que células semelhantes permaneçam juntas e que determinadas células interajam para executarem determinada função orgânica. Sabe-se também que o crescimento celular responde às necessidades específicas do corpo e é um processo cuidadosamente regulado. Esse crescimento envolve o aumento da massa celular, duplicação do ácido desoxirribonucléico (ADN) e divisão física da célula em duas células filhas idênticas (mitose). O mecanismo de controle do crescimento celular parece estar na dependência de fatores estimulantes e inibidores, e, normalmente, ele estaria em equilíbrio até o surgimento de um estímulo de crescimento efetivo, sem ativação do mecanismo inibidor. Tal estímulo ocorre quando há exigências especiais como, por exemplo, para reparação de uma alteração tecidular. As células sobreviventes multiplicam-se até que o tecido se recomponha e, a partir daí, quando ficam em íntimo contato umas com as outras, o processo é paralisado (inibição por contato) (Kalyanaraman, 2017).

Em algumas ocasiões, entretanto, ocorre uma rutura dos mecanismos reguladores da multiplicação celular e, sem que seja necessário ao tecido, uma célula começa a crescer e dividir-se desordenadamente. Pode resultar daí um clone de células descendentes, herdeiras dessa propensão ao crescimento e divisão anómalos, insensíveis aos mecanismos reguladores normais, que resulta na formação do que se chama tumor ou neoplasia, que pode ser benigna ou maligna (Kalyanaraman, 2017).

Se houver um defeito ou mutação numa célula, ela é removida através da morte celular programada (chamada "apoptose"), e a célula morta mutada é substituída por uma nova célula. O número de mutações que ocorrem em células normais todos os dias não é muito alto - cerca de mil. Considerando o enorme número de células que existem no corpo humano e do grande número de células formadas todos os dias, o número de mutações que ocorrem diariamente não é muito elevado (Kalyanaraman, 2017). No entanto, em algumas situações, as mutações no ADN das células tornam-nas resistentes à apoptose e/ou fazem com que sejam submetidos a uma maior multiplicação. Nessas condições, as novas células que são formadas ainda contêm a mesma mutação. As células neoplásicas são consideradas benignas, desde que permaneçam como um nódulo e não se libertem sem controle. No entanto, as células podem invadir células vizinhas. Estes invasivos mutantes, formam um tumor. As células cancerosas multiplicam-se rapidamente, apresentam anormalidade genética, desenvolvem resistência à morte celular, e consomem uma grande quantidade de nutrientes celulares (Kalyanaraman, 2017).

Nem todos os tumores correspondem a cancro. Os tumores podem ser benignos ou malignos. Os tumores benignos não são cancro e caracterizam-se por raramente colocarem a vida em risco, regra geral, podem ser removidos e, muitas vezes, regredem. As células dos tumores benignos não se disseminam para os tecidos em volta ou para outras partes do organismo (metastização à distância) (Almeida et al., 2005).

Os tumores malignos são cancro e regra geral são mais graves que os tumores benignos, pois podem colocar a vida em risco, podem, muitas vezes, ser removidos, embora possam voltar a crescer (Almeida et al., 2005).

O cancro é classificado de acordo com o tipo de célula normal que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou (classificação primária). Por exemplo, o cancro do pulmão tem início no pulmão e o cancro da mama tem início na mama. O linfoma é um cancro que tem início no sistema linfático e a leucemia tem início nos leucócitos. As células cancerígenas podem percorrer para outros órgãos, através do sistema linfático ou da corrente sanguínea. Quando o cancro metastiza, o novo tumor tem o mesmo tipo de células anormais do tumor primário. Por exemplo, se o cancro da mama metastizar para os ossos, as células cancerígenas nos ossos serão células de cancro da mama; neste caso, estamos perante um cancro da mama metastizado, e não um tumor ósseo, devendo ser tratado como cancro da mama (Almeida et al., 2005).

Os fatores de risco do cancro podem ser encontrados no meio ambiente ou podem ser hereditários. A maioria dos casos (cerca de 80%) está relacionada ao meio ambiente, onde

encontramos um grande número de fatores de risco, isto é, o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (quando morbífico), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida) e o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos). As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os hábitos e estilos de vida adotados pelos próprios podem determinar os diferentes tipos de cancro (Almeida et al., 2005). De acordo com a evidência atual, cerca de 30% a 50% das mortes por cancro podem ser evitadas alterando ou evitando alguns fatores de risco importantes, incluindo o tabaco, redução do consumo de álcool, manter um peso corporal saudável, prática de exercício físico regular e abordar os fatores de risco relacionados à infeção (WHO, 2017).

Para reduzir a significativa incapacidade, o sofrimento e as mortes causadas por cancro em todo o mundo, são necessários programas eficazes e acessíveis no diagnóstico precoce, triagem, tratamento e cuidados paliativos. As opções de tratamento podem incluir cirurgia, medicamentos e/ou radioterapia; o planeamento do tratamento deve ser orientado pelo tipo de tumor, estágio, recursos disponíveis e pela preferência do paciente. O cuidado paliativo, que se concentra na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e familiares é um componente essencial no cuidado da doença (WHO, 2017).

#### i. Cancro da mama

O cancro da mama é o que detém de uma maior incidência em Portugal, sendo diagnosticados todos os anos 4500 novos casos (Santos et al., 2013). É o cancro mais comum em mulheres (23% de todos os cancros na mulher), sendo que, em todo o mundo, todos os anos, mais de 1,3 milhões de mulheres são diagnosticadas com cancro da mama. O cancro da mama masculino representa 1% de todos os cancros da mama e 1% dos cancros no homem, sendo de 13.000 os casos estimados por ano, em todo o mundo (Saudade, 2015). Este apresenta para além da mortalidade associada, um grande impacto emocional para o doente e familiares para além do impacto económico para a sociedade (Santos et al., 2013). O que normalmente é designado por cancro da mama, refere-se a uma neoplasia epitelial maligna, com capacidade de disseminação/metastização, cuja incidência aumenta com a idade e cujo prognóstico é mais favorável se detetado em estádios iniciais. Devido à heterogeneidade clínica e morfológica do cancro da mama, o conhecimento das características moleculares implicadas na iniciação e na progressão desta neoplasia é atualmente uma ferramenta indispensável para os avanços na terapêutica e consequente aumento da sobrevivência (Saudade, 2015). Nas mulheres, o fator de risco mais comumente mencionado está relacionado com a rapidez da retirada do estrogénio

endógeno, e uma relação semelhante assumida para a testosterona em homens. Nas mulheres, esses riscos de cancro incluem a descontinuação da terapia hormonal quando os cancros hormono-dependentes são diagnosticados (por exemplo, cancro de mama), iniciação e o uso continuado de terapias endócrinas, induzida pela quimioterapia e remoção ou dano do ovário devido a intervenções cirúrgicas ou radiológicas. Nos homens, os riscos são mais associados a terapias anti-androgénicas para o tratamento do cancro da próstata e da orquiectomia para o tratamento do cancro da próstata metastático (Fisher et al., 2013).

### 3.3 Perturbações do Sono e Cancro

Parece que a duração e as características do sono provocam alterações no metabolismo cerebral nos mamíferos. Existem várias patologias associadas às PS, cujo risco está aumentado com a idade, nomeadamente o cancro (Silva & Paiva, 2015).

Num estudo prospetivo com mais de 20.000 homens, Kakizaki et al. (2012) descobriram que dormir 6 horas ou menos estava associado a um risco de aproximadamente 38% maior de cancro de próstata, em comparação com aqueles que relataram 7 a 8 horas de sono. Outro estudo observou uma tendência estatisticamente não significativa ( $p=0,03$ ) para a redução da incidência de cancro de endométrio sobre, em média, 7,5 anos de seguimento com mais sono relatado na linha de base na população da amostra de WHI. Embora o número de casos de cancro tenha sido pequeno, outro estudo não encontrou evidência de associação entre a duração do sono e o risco de cancro da tiroide em uma grande coorte de mulheres pós-menopausa. Mais pesquisas epidemiológicas devem ser feitas para entender o papel da duração do sono e a privação de sono sobre o risco de desenvolver esses e outros tipos de cancro para os quais essa associação não foi avaliada, como o cancro do pulmão. Novas evidências também estão a surgir sobre o papel da duração do sono no fenótipo do cancro (Thompson & Li, 2014).

## i. Perturbações do Sono e Cancro da mama

Tabela 1. Perturbações do Sono e Cancro da mama

<b>Autor(es) e data</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia utilizada</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Mourits et al. (2002)	Pacientes com cancro da mama, com idade inferior a 56 anos.	Avaliar o impacto do tamoxifeno em pacientes com cancro da mama em relação ao tipo de quimioterapia anterior e ao estado de menopausa.	Entrevista Longitudinal em pacientes com cancro da mama durante e após o uso de tamoxifeno.	Durante a toma de tamoxifeno entre as queixas mais frequentes relataram-se sono perturbado (55%). Este correlacionou-se com problemas de concentração ( $p < 0,05$ ).	Após a descontinuação do tamoxifeno os sintomas diminuíram significativamente.
Verkasato et al. (2005)	Mulheres nascidas na Finlândia antes de 1956.	Associar a duração do sono e o risco de cancro da mama.	Questionários auto-administrativos entre 1957 e 1981. A incidência de cancro da mama entre 1976 e 1996 foi obtido no registo finlandês de cancro.	Os índices de risco para o cancro da mama para um sono curto (<6h), médio (7-8h) e longo (>9h) foram 0,85; 1 e 0,69, respetivamente.	Risco diminuído de cancro da mama em sonos longos.

<b>Autor(es) e data</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia utilizada</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Pinheiro et al. (2006)	Enfermeiras entre 30 e 55 anos. Durante 16 anos de seguimento, 4.223 casos de cancro da mama ocorreram entre 77.418 mulheres nesta coorte.	Explorou-se a associação entre a duração habitual do sono relatada em 1986 e o risco subsequente de cancro da mama.	Questionário.	Em comparação com as mulheres que dormiam 7 horas, os índices de perigo para aqueles que dormiam 5, 6, 8 e 9 horas foram 0,93, 0,98, 1,05 e 0,95 respetivamente.	Neste estudo prospetivo, não se encontrou evidência convincente de associação entre a duração do sono e a incidência do cancro da mama.
McElroy et al. (2006)	4033 mulheres com cancro da mama invasivo; 5314 mulheres sem cancro da mama.	Analisar a relação entre a duração do sono e o risco de cancro da mama.	Caso-controlo baseado na aplicação de um questionário.	Aumento do risco de cancro da mama de 6% por cada hora adicional de sono.	Aumento da duração do sono está associado ao risco de cancro da mama. Em contraste, a curta duração do sono (<7h/noite) não está associado a um risco aumentado.
Wu et al. (2008)	525 casos de cancro da mama identificados entre as restantes 33528 mulheres até	Investigar a relação entre a duração do sono e o risco de cancro da mama.	Coorte prospetiva, baseada na população de Singapura.	O risco de cancro da mama diminui com o aumento da duração do sono.	A duração do sono pode influenciar o risco de cancro da mama, possivelmente pelos seus efeitos nos níveis de melatonina.

<b>Autor(es) e data</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia utilizada</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Kakizaki et al. (2008)	11 anos de seguimento. 23885 mulheres do norte do Japão com idades entre 40 e 79 anos.	Relação entre a duração do sono e o risco de cancro da mama	Coorte prospectiva, iniciado em 1994 até 2003.	O índice de risco das mulheres que dormiam < 6 horas foi de 1,62, dos que dormiam 8h foi de 1,14 e daqueles que dormiam 9h ou mais foi de 0,72.	Duração curta do sono (<6h) associado a maior risco de cancro da mama.
Lowery-Allison et al. (2017)	200 pacientes com idade média de 57 anos; 1-10 anos pós tratamento; cancro da mama primário de estágio I-III sem cancro no momento do estudo.	Examinar a prevalência, gravidade e natureza das queixas subjetivas em relação ao sono em mulheres que sobreviveram ao cancro da mama.	Questionários sobre demografia, sono, sintomas físicos, humor, medos, qualidade de vida.	38% identificaram sono de má qualidade; mulheres com sono pobre levaram mais tempo a adormecer, tiveram mais despertares e tinham menos 2h de sono por noite do que aquelas com bom sono; menor	Muitos sobreviventes de cancro da mama apresentam insónia severa. Necessidade de maior intervenção no sono.

				qualidade de vida, maior gravidade na dor, mais preocupações de saúde, mais sintomas vasomotores.	
--	--	--	--	--	--

A má qualidade do sono é um problema comum em pessoas com cancro e que foram tratadas, no entanto, ao contrário de outros sintomas (por exemplo, dor e fadiga), é largamente ignorado nos cuidados médicos e de suporte desses pacientes. Em todos os tipos de cancro, as taxas de prevalência de DS são consistentemente altas (59-79%), no entanto, os pacientes com cancro da mama revelaram-se particularmente vulneráveis a distúrbios do sono em comparação com pacientes com outros tipos de cancro. Os pacientes com cancro da mama frequentemente descreveram que o sono de má qualidade e o sono durante a noite são os seus maiores desafios. Embora vários estudos tenham constatado que os distúrbios do sono começam ou pioram durante o tratamento do cancro, a pesquisa demonstrou que ocorrem mesmo após a cessação do tratamento contra o cancro. Os sobreviventes de cancro da mama continuam a sofrer problemas de sono por muitos anos. Esta é uma questão preocupante, uma vez que existem graves consequências físicas e psicológicas negativas de DS a longo prazo. A qualidade do sono dos pacientes com cancro da mama que sobrevivem anos pós-tratamento não foi bem estudada, apesar de ser uma das maiores populações de sobrevivência. Cerca de 40-70% dos sobreviventes de cancro de mama revelam sintomas vasomotores (como suores noturnos) e relatam uma carga maior de sintomas durante a noite. O tamoxifeno, tipicamente administrado a sobreviventes de cancro de mama durante 5 anos após o tratamento, é conhecido por aumentar a sua frequência. Na verdade, Mourits et al. (2002) descobriram que até 50% das mulheres que tomavam tamoxifeno relataram múltiplos despertares durante a noite. Tais sintomas físicos como a dor também podem afetar o sono. Além disso, quando os pacientes não conseguem dormir, estes expõem-se a pensamentos perturbadores. Alguns estudos descobriram que a maioria dos pacientes atribui o seu distúrbio do sono a pensamentos negativos, preocupação e ansiedade (Lowery-Allison et al., 2017).

A interrupção do ritmo circadiano pode influenciar a tumorigênese através de vários mecanismos, incluindo a homeostase perturbada e o metabolismo, supressão da secreção de melatonina, hipóxia intermitente, stresse oxidativo, capacidade reduzida na reparação do ADN e desequilíbrio energético (Thompson & Li, 2014).

Os ritmos circadianos são geneticamente determinados e gerados por um conjunto de genes que regulam o ciclo e a proliferação celular. O aumento da evidência apoia a noção de que o controle do relógio circadiano da célula é um mecanismo de proteção contra danos ao ADN de forma a manter a integridade do genoma.

Assim, a interrupção do ritmo circadiano compreende a capacidade de reparação do ADN do hospedeiro levando à instabilidade do genoma e desenvolvimento do cancro. A rutura do ritmo circadiano também pode comprometer a reparação do ADN indiretamente através da supressão da produção de melatonina (Thompson & Li, 2014).

A acumulação de evidências sugere que o distúrbio do sono desempenha um papel etiológico na patogénese da obesidade, síndrome metabólica e cancro. Dados epidemiológicos apoiam uma associação inversa entre curta duração do sono e a obesidade. A obesidade está bem estabelecida como uma causa "provável" para cancro (Thompson & Li, 2014). Pode se salientar que o padrão de consumo alimentar e de bebidas se altera, quando o ciclo de sono-vigília é interrompido (Silva & Paiva, 2015).

A privação do sono afeta negativamente o metabolismo dos hidratos de carbono e as sensações subjetivas de fome. Por seu lado, a ingestão elevada de lípidos afeta negativamente a saúde no que diz respeito à lipogénese às citocinas inflamatórias, aumentando assim o desenvolvimento de doenças crónicas (Silva & Paiva, 2015).

Os estudos publicados apresentam conclusões contraditórias já que alguns relatam que as mulheres sobreviventes ao cancro da mama e sujeitas a quimioterapia mostraram um aumento progressivo no número de despertares com a duração do ciclo de tratamento. McElroy et al. (2006) relatam ainda que o sono para além das 8 horas está associado a um ligeiro e significativo aumento do cancro da mama, talvez devido a um mecanismo ligado à disrupção do sistema imunológico e à produção de cortisol. Por outro lado, Pinheiro et al. (2006) discordam, concluindo que não existe relação entre a duração do sono e a ocorrência do cancro da mama (Silva & Paiva, 2015).

Contudo, Verkasalo et al. (2005) e Kakizaki et al. (2008) encontraram na Europa e na Ásia, respetivamente, um risco aumentado para um sono inferior a 6 horas e uma determinada proteção para o sono prolongado, tal como Wu et al. (2008), que encontraram uma associação positiva significativa entre a duração do sono e os níveis de

melatonina para explicar a associação entre a duração do sono observada e o risco de cancro (Jafari, 2010; Kakizaki, 2008; McElroy, 2006; Pinheiro, 2006; Wu, 2008; Verkasalo, 2005;).

No entanto, outros estudos não encontraram alteração na qualidade subjetiva do sono com um aumento no tempo total de sono, durante a quimioterapia para mulheres com cancro da mama. Outros estudos também relatam que a prevalência de problemas de sono não está relacionada ao tempo desde o diagnóstico nem ao tipo de tratamento e que o distúrbio do sono foi semelhante entre os grupos que receberam tratamento diferente (por exemplo, cirurgia, quimioterapia. No entanto, altas taxas de queixas de sono ocorrem após a terapia adjuvante (por exemplo, tamoxifeno) para o cancro da mama, que pode acelerar a menopausa. Juntos, estes dados sugerem que a insónia desenvolve um curso crónico numa proporção substancial de sobreviventes de cancro, especialmente em idosos, contribuindo para a fadiga, défice na qualidade de vida, e possivelmente depressão. Apesar da evidência, também é importante observar que os achados são relativos a terapias endócrinas misturadas e adjuvantes (por exemplo, tamoxifeno) e que não foram consistentemente relacionadas com o início ou manutenção de insónia. Os distúrbios do ritmo circadiano podem também contribuir para o distúrbio do sono (Irwin, Olmstead, Ganz, & Reina, 2013).

Em suma, múltiplos cancros específicos aumentam a vulnerabilidade às queixas de sono e provavelmente contribuem para a perpetuação destes problemas do sono e aparecimento de distúrbios do sono em sobreviventes ao cancro da mama. No entanto, é necessária investigação adicional para fatores fisiológicos, psicológicos e comportamentais que contribuem para o desenvolvimento de insónia durante a quimioterapia (Irwin, Olmstead, Ganz, & Reina, 2013).

De acordo com um estudo, publicado na revista *Current Biology*, realizado por cientistas holandeses em que utilizaram ratos de laboratório, as alterações nos padrões de sono podem aumentar a possibilidade das mulheres desenvolverem cancro da mama.

Os investigadores defendem que se torna muito importante alertar as mulheres com historial familiar de cancro da mama para o aumento do risco da doença em trabalhos por turnos. O estudo concluiu também que, ingerindo igual quantidade de alimentos, os ratos com hábitos de sono irregulares pesavam mais 20% do que os com padrões de sono regulares. Outras investigações já tinham apresentado que profissões com horários irregulares, aumentam o risco de várias doenças, pela intervenção no ritmo circadiano. Este estudo é, no entanto, o primeiro que “mostra uma ligação entre a inversão crónica

do dia e da noite e o desenvolvimento de cancro da mama”, conforme se lê no documento (Dycke et al., 2015).

Pesquisas emergentes também sugerem que a duração extrema do sono e SDB (em particular hipoxemia noturna que ocorre entre indivíduos com SDB) pode contribuir para a incidência e progressão do cancro, embora os dados prospetivos em populações humanas sejam escassos. Além disso, nenhum estudo prévio foi concebido para distinguir a incidência de cancro (que pode ser explicada por mecanismos metabólicos e inflamatórios) da progressão do cancro (devido à angiogénese ou outros fatores). Os estudos prévios também não foram sustentados para tratar associações com subtipos específicos de cancro. Mecanismos comuns podem contribuir para aumentar os riscos de doença cardiovascular, cancro e declínio cognitivo entre os adultos mais velhos: estes incluem stresse oxidativo, inflamação, resistência à insulina, angiogénese e proliferação celular (Stone, 2017).

O risco de cancro de mama varia em todo o mundo, com as sociedades mais industrializadas no topo e as sociedades em desenvolvimento no extremo inferior. Os motivos de grande parte da variação não foram explicados de forma convincente, embora os fatores reprodutivos, como a idade no primeiro nascimento e a duração da amamentação, tenham claramente efeitos importantes sobre o risco de cancro de mama (Verkasalo et al., 2005). Os sintomas de distúrbios do sono (incluindo insónia e sono insuficiente) são comuns em todas as faixas etárias (Verkasalo et al., 2005). A sonolência diurna parece ter aumentado ao longo do tempo, e evidências circunstanciais sugerem uma diminuição simultânea da duração do sono em algumas, mas não todas as condições (Verkasalo et al., 2005). Além disso, o crescente uso de eletricidade para iluminação artificial, televisão e outros fatores mudaram os estilos de vida, hábitos de sono e provavelmente também os nossos ritmos hormonais, incluindo o da melatonina. A melatonina é sintetizada pela glândula pineal e libertada para a circulação de forma rítmica durante a parte escura do ciclo da noite (Verkasalo et al., 2005). A produção é controlada por um sistema de tempo circadiano endógeno e suprimida pela luz. A hormona também possui propriedades anticancerígenas. Com base no potencial de iluminação noturna para baixar os níveis sanguíneos de melatonina, anteriormente foi sugerido que talvez a "luz na noite" explica uma parte do volume mundial do cancro de mama (Verkasalo et al., 2005). Além da iluminação artificial durante a noite, levanta-se a hipótese de que os padrões de sono podem ter um impacto no risco de cancro de mama através de mudanças na melatonina e outros ritmos hormonais. Há evidências de estudos

de laboratório de sono que a duração habitual do sono em seres humanos está associada a diferenças sistemáticas na secreção hormonal. Um estudo de 10 indivíduos com duração longa do sono (duração do sono > 9 horas por noite) e 14 com curta duração no sono (<6 horas) relataram uma duração mais longa de secreção noturna de melatonina e uma duração de 2,5 horas maior da secreção noturna de cortisol sob luz fraca constante (Verkasalo et al., 2005). Outras evidências experimentais mostraram que a mudança de voluntários humanos de uma noite de 8 horas para uma noite de 14 horas foi associada a um aumento na duração do sono (de 7,3 a 8,4 horas) e na secreção noturna de melatonina (Verkasalo et al., 2005). No entanto, parece pouco claro se as mudanças menores no fotoperíodo estão associadas a mudanças na secreção de melatonina (Verkasalo et al., 2005).

### 3.4 Relação entre a curta duração do sono e o cancro da mama

Provavelmente, o cancro para o qual a duração do sono foi mais estudada em relação ao risco é o cancro de mama. Há uma série de estudos epidemiológicos (Thompson & Li, 2014) que investigaram a associação da duração do sono e o risco de cancro de mama. Cerca de 30% da população mundial adulta experiencia algum grau de insónia, quer em dificuldade em adormecer ou em manter o sono. Associada com a subsequente disfunção diurna, a alta prevalência da insónia é uma questão de saúde pública conhecida. Também tem mostrado evidências de que tem um papel no desenvolvimento do cancro (Thompson & Li, 2014).

Nesses, a associação entre a curta duração do sono (que pode perturbar o ritmo circadiano) e a incidência de cancro de mama foi mista, com uma coorte prospetiva sugerindo uma diminuição do risco de cancro de mama em mulheres que dormiam mais tempo (pelo menos 7h por noite) e um estudo retrospectivo caso-controle sugerindo o mesmo. No entanto, outros dois estudos forneceram dados mostrando uma associação inversa entre a duração do sono e o risco de cancro de mama, onde as mulheres com menos sono (menos de 6h de sono por noite) estavam em maior risco de cancro de mama, o que vai de encontro com a hipótese da curta duração do sono e o risco crescente. Dois outros não encontraram evidências de associação em qualquer direção. O número de mulheres, nascidas na Finlândia antes de 1958, varia de acordo com o fator analisado relacionado ao sono (duração do sono, n = 12222, qualidade do sono, n = 12084, sono insuficiente, n = 10844). As neoplasias malignas foram identificadas entre os indivíduos de 1976 a 1996. No entanto, a falta de consistência entre os desenhos de estudo e os pontos de corte para

determinar o "sono curto", e os fatores de conflito, bem como as diferenças nas populações podem explicar as disparidades nos achados. Assim, estudos rigorosos, utilizando dados epidemiológicos e modelos animais, são necessários para ajudar a esclarecer essa associação (Verkasalo et al., 2005).

Há estudos recentes que indicam uma associação entre a insuficiência de sono e sinais de envelhecimento celular, o que pode constituir um grande avanço científico. Na verdade, verificou-se que a diminuição do número de horas de sono leva ao aumento do desgaste das zonas terminais dos cromossomas, chamadas telómeros, aumentando também o número de lesões do ADN em vários tecidos como os pulmões e o cólon (Paiva, 2017). Seruca, R (2017), defende assim a importância da genética no estudo do sono. Se se encontrar associações entre perfis moleculares específicos e aspetos de sono distintos a genética poderá estratificar melhor os doentes e as terapêuticas a utilizar. A insónia será uma doença complexa a abordar de acordo com a suscetibilidade genética e ambiente como todas as doenças complexas, caso das doenças cardiovasculares ou o cancro. Em casos extremos poderá ser uma doença genética pura, mas nesse caso a análise clínica de famílias poderá ser o ponto inicial para a investigação.

De forma geral, a privação de sono prejudica o funcionamento diurno do indivíduo, comprometendo aspetos cognitivos (concentração, memória) e habilidades psicomotoras. Savard e Morin (2001) apontam que, comparados aos indivíduos que dormem bem, os indivíduos com insónias reportam maior frequência de problemas de saúde, consultas médicas e hospitalização. Em pacientes oncológicos, além do comprometimento do funcionamento diurno, as principais consequências da insónia são a fadiga e a depressão (Rafihi-Ferreira & Soares, 2012).

A fadiga relacionada com o cancro é um dos sintomas mais prevalentes em pacientes com cancro, sendo reportada por 50% a 90% dos pacientes durante o decorrer da doença ou do seu tratamento, tendo um grande impacto na qualidade de vida, além de diminuir a capacidade funcional diária dos pacientes. A dificuldade para dormir apresenta-se como uma queixa frequente em pacientes com cancro, que pode estar relacionado diretamente com a doença, com as consequências dos tratamentos realizados ou mesmo com o stresse emocional causado por estes (Campos, Hassan, Riechelmann, & Giglio, 2011).

Nos sobreviventes de cancro, a privação do sono é caracterizada principalmente por problemas em adormecer, dificuldades na manutenção e duração do sono. Dados das diferentes PS encontradas em sobreviventes de cancro, leva a pensar que uma série de diferentes fatores clínicos pode desencadear e/ou perpetuar a insónia em sobreviventes de

cancro. A velhice, por exemplo, aumenta a vulnerabilidade para a insónia em sobreviventes de cancro. Além disso, é geralmente assumido que a insónia é secundária à angústia psicológica e à ansiedade do diagnóstico e do tratamento de cancro. A dor é menos provável de ser um fator em PS entre os sobreviventes do cancro que não mostram nenhuma indicação de doença residual ou recorrente (Irwin, Olmstead, Ganz, & Reina, 2013).

A ansiedade é uma neurose ansiosa que interfere com as atividades da vida diária do doente (Cartwright & Godlee, 2004). Num doente oncológico pode ser uma reação natural e aparece em momentos críticos da evolução da doença, como no diagnóstico, antes ou durante a realização de exames de diagnóstico, antes de um tratamento, etc. A ansiedade pode ser uma manifestação de uma causa orgânica como a dor ou dispneia. Pode associar-se a embolia pulmonar, hipoxia, hemorragia, delírio, etc. A ansiedade pode também ser exacerbada pela doença. A insónia, sonolência, pesadelos, entre outros são sinais e sintomas de ansiedade e que se podem manifestar (Gonçalves, 2002).

Os DS estão a surgir como um novo fator de risco para o cancro e outras doenças crónicas. Acredita-se que a interrupção do ritmo circadiano associada à perturbação do sono conduza a formação de tumores. Grande parte da evidência de apoio provém de estudos realizados em amostras de trabalhadores que trabalham por turnos e, mais recentemente, a associação da curta duração do sono com riscos de vários tipos de cancro e lesões pré-cancerosas (Thompson & Li, 2014).

A insónia, em indivíduos com cancro, é comumente acelerada por momentos de stress, tais como diagnóstico inicial, sintomas da doença (dor, delírio), tratamento oncológico (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, tratamento hormonal), efeitos secundários decorrentes do tratamento (náuseas, vômitos, calores), cuidados paliativos e estágios terminais (Rafihi-Ferreira & Soares, 2012). Como mencionado anteriormente, a dificuldade com o sono frequentemente está associada a condições psiquiátricas, como ansiedade e depressão. Embora essas condições possam contribuir para o desenvolvimento da insónia, o inverso também pode ocorrer, como as condições sendo consequência do problema de sono. Pesquisas indicam a insónia como fator de risco e consequência para o desenvolvimento ou complicação de sintomas depressivos. Em indivíduos com risco de depressão, o sono é fisiologicamente anormal, com reduzida latência do sono REM, não só durante os episódios depressivos. A prevalência de depressão em pacientes oncológicos é elevada e pode ter relação com problemas de sono. Estudos (Bardwell et al., 2008; Ferreira et al., 2012; Koopman et al., 2002; Palesh et al.,

2010) demonstram que pacientes oncológicos com insónia apresentam significativamente mais sintomas depressivos do que pacientes sem insónia. Para Fleming et al. (2010) pessoas com cancro geralmente desenvolvem insónia após o diagnóstico, que frequentemente evolui para um quadro crónico, resultando em redução na qualidade de vida, depressão e diminuição de energia. A alta prevalência de insónia e o seu potencial impacto na qualidade de vida e funcionamento diurno em pacientes com cancro de mama enfatiza a necessidade de tratamento dessa condição. Quando o sono desses pacientes se apresenta de forma adequada, o stress é reduzido, os níveis de cortisol diminuem, e o sistema imunológico é reativado. Assim, o tratamento da insónia pode melhorar a qualidade de vida e até mesmo ajudar a retardar a progressão da doença. Devido a isso, enfatiza-se a necessidade de tratar o problema (Rafih-Ferreira & Soares, 2012).

### 3.5 Relação entre a má qualidade do sono e o cancro da mama

A má qualidade do sono é um problema conhecido em pacientes com cancro. Os efeitos da quimioterapia e da ansiedade sobre a qualidade do sono nesses pacientes foram bem estudados e as intervenções para melhorar a qualidade e/ou duração do sono entre pacientes com cancro revelaram uma melhoria generalizada na mortalidade e nos resultados da doença, bem como na saúde mental e qualidade geral de vida. No entanto, há muito poucas descrições sobre a associação da qualidade do sono como um fator de risco para o cancro. A plausibilidade biológica de uma correlação da qualidade do sono e do risco de cancro é forte - de fato, a má qualidade do sono é uma interrupção do ritmo circadiano e também pode explicar o aumento do risco entre trabalhadores por turnos. No entanto, os únicos relatórios até à data não encontraram associação com a qualidade do sono e o risco de adenomas colorretais e cancro de mama (Thompson & Li, 2014).

A duração do sono, como já mencionado, é outra componente do sono estudado em relação ao risco de cancro. De fato, a insuficiente duração do sono pode interromper o ritmo circadiano. Além disso, há uma elevada correlação da duração do sono com a insónia e conseqüente qualidade do sono. Apesar de não ser independente das condições previamente descritas, tem sido estudado relativamente a vários tipos de cancro. Estudos já demonstraram uma associação inversa de horas de sono relatadas pelos doentes - por noite - com a probabilidade de incidência de adenomas colorretais em estudos prospetivos de colonoscopia com base em estudo de adenomas colorretais. Em comparação com indivíduos que relataram pelo menos 7h de sono por noite, aqueles indivíduos que relataram menos de 6h de sono por noite tinham um risco estimado de aumento de 50%

em adenomas colorretais. Um estudo recente, como parte da Iniciativa de Saúde da Mulher (WHI, 2014), mostrou resultados semelhantes em relação ao risco de cancro colorretal (Thompson & Li, 2014).

Estudos que investigam a relação entre qualidade de sono e cancro de mama utilizam medidas objetivas e/ou subjetivas de registo de sono. As medidas apresentam limites e vantagens. As medidas objetivas permitem um maior controle experimental devido à observação do registo das variáveis fisiológicas do sono e incluem a polissonografia e/ou actigrafia. A polissonografia é realizada em laboratório, e o paciente dorme com sensores fixados no corpo para registo do sono. A medida apresenta a real eficiência, latência e arquitetura do sono, mas o paciente precisa passar a noite no laboratório, o que muitas vezes pode afetar tais respostas. Já a actigrafia consiste num equipamento preso no pulso do indivíduo, registando movimentos de aumento de atividade durante o estado de vigília, e de diminuição durante o sono. Por outro lado, em medidas subjetivas, os registos do sono são analisados por meio de questionários com questões fechadas e/ou por diários de sono. Avaliações subjetivas são de fácil aplicação e são amplamente utilizadas em estudos médicos, psiquiátricos e oncológicos. Poucos estudos têm incluído medidas objetivas na avaliação do sono (Rafihi-Ferreira & Soares, 2012).

### 3.6 Relação entre sonolência diurna e cancro da mama

Tradicionalmente, a hiperssonia, ou sono excessivo, assim com a fadiga têm sido bem documentados como sintomas de cancro, resultado do desenvolvimento e tratamento do cancro, e tem-se consolidado como uma das queixas mais comuns entre os pacientes de um número de cancros diferentes. Até à data, estudos de hiperssonia diagnosticado com risco de cancro ainda são escassos (Thompson & Li, 2014).

Num estudo (Kuo et al., 2006), a sonolência diurna foi mais comum durante a fase ativa do que durante a fase de recuperação da quimioterapia para o cancro da mama. Este resultado é consistente com o estudo de Berger e Farr, que descobriram que os pacientes demonstraram um baixo grau de atividade ao longo do dia. Esses achados mostram que a quimioterapia afeta a função diurna dos pacientes causando sonolência. A quimioterapia está, portanto, associada à má qualidade do sono e também pode ter impactos psicológicos associados à sonolência diurna, conforme relatado (Kuo et al., 2006).

#### IV. Conclusão

Um diagnóstico de cancro constitui uma ameaça à vida, o que a leva uma pessoa a confrontar-se com a sua mortalidade e a tentar encontrar formas de gerir a incerteza relacionada com a vida, a doença e o tratamento.

A incidência de cancro de mama aumentou nas últimas décadas. A prevalência de dificuldades de sono e sonolência aumentou, enquanto a duração do sono por noite diminuiu. Acredita-se que existe uma associação inversa entre a duração do sono e o risco de cancro de mama, possivelmente devido à maior produção geral de melatonina em sonos mais longos. Estudos mostram que os distúrbios do sono são frequentes antes do tratamento de cancro e confirmam a sua ocorrência juntamente com outras condições médicas, tais como depressão e ansiedade. As intervenções comportamentais e terapêuticas eficazes dirigidas ao sono podem representar novas vias para a prevenção do cancro e ser um potencial novo caminho para reduzir o risco de cancro e aumentar a sobrevivência.

As PS, particularmente insónia, são dos sintomas mais frequentes entre pacientes oncológicos, especialmente em doentes com cancro da mama, podendo ter um grande impacto na funcionalidade física, social, emocional e cognitiva, além de trazer danos à qualidade de vida destes doentes.

No entanto, em geral tem havido muito poucos estudos não-epidemiológicos que investigam a ligação entre o sono e cancro. Estes estudos devem ser feitos para entender melhor o papel do sono no desenvolvimento do cancro, agressividade e progressões, bem como para ajudar a identificar os mecanismos subjacentes a essas associações. Um dos desafios na compreensão do papel dos distúrbios do sono, duração do sono, qualidade do sono ou outros marcadores do sono é a falta de medidas confiáveis de hábitos de sono a longo prazo. A maioria dos estudos até o momento usa relatos dos próprios pacientes relativos a hábitos típicos do sono. No entanto, estes dados são subjetivos, e quanto mais no passado um indivíduo é consultado sobre os seus hábitos de sono, menos precisos são. As coortes prospetivas podem capturar os hábitos de sono num tempo fixo no estudo (por exemplo, no recrutamento inicial ou numa certa idade), enquanto estudos retrospectivos podem perguntar sobre o passado recente. Além disso, os hábitos de sono podem mudar significativamente ao longo do tempo, e o período de tempo mais importante no que diz respeito ao risco de cancro é uma pergunta sem resposta. Foi proposto que os investigadores investigassem uma espécie de medida de "sono-ano" para a duração do sono, análoga à de "cigarros-ano" no estudo do tabagismo. Outro desafio para a

investigação do papel do sono e o risco de cancro é desenredar os outros fatores de conflito associados com o sono pobre. A duração do sono é bem conhecida por ser menor, e qualidade do sono mais pobre, em indivíduos obesos, e, paralelamente, a obesidade está associada a um risco aumentado de desenvolver sono mais pobre e DS. Além disso, a obesidade, ou IMC elevado, está associada ao risco aumentado da incidência de cancro. Outros fatores relacionados com o estilo de vida estão também altamente correlacionados com o sono, como o tabagismo e a atividade física, e há evidências para a associação desses fatores com o aumento do risco do cancro. Portanto, é importante considerar esses potenciais fatores de conflito em todas as pesquisas epidemiológicas sobre o sono e o risco de cancro.

No estudo envolvendo uma coorte finlandesa, em 2005, a sugestão de menor risco de cancro da mama em indivíduos de sono longo acrescenta ao conjunto de evidências de um possível efeito anticancerígeno da melatonina. Do ponto de vista da saúde pública, a insónia e outros distúrbios do sono (em vez de um sono excessivo) tradicionalmente são conhecidos por prejudicar o bem-estar mental e a qualidade de vida e também ter mais consequências para a vida como acidentes de trabalho. Em contraste, a revisão de 2004 de Youngstedt e Kripke sobre 26 estudos epidemiológicos em relação à associação entre a duração do sono e o subsequente risco de morte, chamam a atenção para os efeitos adversos do sono longo. Os estudos epidemiológicos revisados mostraram consistentemente que dormir mais do que 8 horas por noite está associado ao aumento da mortalidade.

Os estudos publicados apresentam conclusões contraditórias. Os achados de alguns estudos concluem que o sono prolongado está associado ao aumento da mortalidade, embora, outros apontem que poderá o mesmo estar associado a uma proteção relativa de cancro da mama e, portanto, menor risco de ocorrência da doença.

V. Bibliografia

- Almeida, V. L., Andreia, L., del Carmen Barrett Reina, L., Montanari, C. A., Donnici, C. L., & Paz Lopes, M. T. (2005). Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quimica Nova*, Vol. 28, No. 1, 118-129.
- Altevogt, H. R. (2006). Sleep Physiology. Em I. o. Research, & A. B. Colten HR, *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* (pp. 33-53).
- American Academy of sleep Medicine (AASM) Manual for the Scoring of Sleep and Associated, E. (2007). Rules, Terminology and Technical Specifications. 3-4.
- Anna H.Wu, R. W.-P.-P. (2008). Sleep duration, melatonin and breast cancer among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis vol.29*, 1244–1248.
- Campos, M. P., Hassan, B. J., Riechelmann, R. ..., & Giglio, A. d. (2011). Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*; (57) 2, 211-219.
- Cartwright, S., & Godlee, C. (2004). *Clínica Geral - Guia prático de medicina* . Climepsi Editores.
- Cavadas, L. F., & Ribeiro, L. (2011). Abordagem da insónia secundária do adulto nos cuidados de saúde primários. *Acta Médica Portuguesa*, 24(1):135-144.
- Dycke, K. V., Rodenburg, W., Oostrom, C. T., Roenneberg, T., Steeg, H. V., & Horst, G. T. (2015). Chronically Alternating Light Cycles Increase Breast Cancer Risk in Mice. *Current Biology* 25, 1932–1937.
- Eva S. Schernhammer, C. H. (Janeiro de 2006). Night Work and Risk of Breast Cancer. *BRIEF REPORT*, 108-111.
- Fernandes, R. M. (2006). O Sono Normal. *Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: Distúrbio Respiratórios do Sono*, 157-168.
- Fontes, F., Pereira, S., Costa, A. R., Gonçalves, M., & Lunet, N. (2017). The impact of breast cancer treatments on sleep quality 1 year after cancer diagnosis. *Supportive Care in Cancer*, 1-8.
- Fradique, E. M. (2010). *Efectividade da intervenção multidisciplinar em Cuidados Paliativos*. Obtido de [Consult. 16 Janeiro 2017].: Disponível em WWW: <URL: [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/2692/1/603291\\_Tese.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/2692/1/603291_Tese.pdf)>.
- Garcia, C., & Coelho, M. H. (2009). *Neurologia Clínica - Princípios fundamentais* . Lidel.
- Gonçalves, F. (2002). Controlo de Sintomas No Cancro Avançado. 161-162.
- Gu, Q. X. (2016). Sleep Duration and Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *PLoS ONE* 11(9): e0161561.doi:10.1371/journal.pone.0161561.

- Hurley, S., Goldberg, D., Bernstein, L., & Reynolds, P. (2015). Sleep duration and cancer risk in women. *Cancer Causes Control*, 1037-1045.
- Irwin, M. R., Olmstead, R. E., Ganz, P. ., & Reina, H. (2013). Sleep Disturbance, Inflammation and Depression Risk in Cancer Survivors. *Brain Behav Immun*, S58–S67.
- Jafari, M. V. (2010). Polysomnography. *Clinics in Chest Medicine*, 287-297.
- Jane A . McElroy, P. A. (2006). Duration of sleep and breast cancer risk in a large populationbased. *European Sleep Research Society*, 241-249.
- Kalyanaraman, B. (2017). Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategiesby exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. *Redox Biology*, 833-842.
- Kuo, H.-H., Chiu, M.-J., Liao, W.-C., Hwang., & Shiow-Li. (2006). Quality of Sleep and Related Factors During Chemotherapy in Patients with Stage I/II Breast Cancer . *J Formos Med Assoc*, 64-69.
- L Drake, A. K. (2007). The International Journal of Sleep Disorders vol 1 No 3. *CLINICAL REVIEWS*, pp. 111-120.
- Lee-Chiong, T. (2009). *Sleep Medicine Essentials*. New Jersey: Wiley-Blackwell.
- Lowery-Allison., E., A., Passik., S. D., Cribett., M. R., Reinsel., R. A., O’Sullivan., B., . . . Kavey, a. N. (2017). Sleep problems in breast cancer survivors 1–10 years posttreatment. *Palliative and Supportive Care*, 1-10.
- M Kakizaki, S. K.-M. (2008). Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort. *British Journal of Cancer*, 1502 – 1505.
- Muller, M., & Guimarães, S. S. (2007). Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. *Estudos de Psicologia*, 1-10.
- Ochs-Balcom, A. S.-W. (July 2017). Sleep quality, duration, and breast cancer aggressiveness. *Breast Cancer Research and Treatment*, Volume 164, Issue 1, pp 169–178.
- Paiva, T. (11 de Janeiro de 2017). Obtido de Centro do sono: <http://www.isleep.pt/sabia-que-23/>
- Paiva, T. (11 de Janeiro de 2017). Obtido de “Há estudos que associam poucas horas de sono ao envelhecimento celular”: <http://www.isleep.pt/ha-estudos-que-associam-poucas-horas-de-sono-ao-envelhecimento-celular/>
- Paiva, T., & Bentes, C. (2013). *Patologia do Sono - Uma prespectiva clínica*.
- Parra, C. M. (2016). A Insónia Crónica em Cuidados de Saúde Primários. 10-11.
- Pia K. Verkasalo, K. L. (2005). Sleep Duration and Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *American Association for Cancer Research.*, 9595-9599.

- Rafihi-Ferreira, R., & Soares, M. R. (2012). Insônia em pacientes com câncer de mama. *Estudos de Psicologia*, 597-607.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research*, 123-144.
- Redline, C. D. (2014). Sleep Across the Lifespan. 3.
- Rosales, E., Egoavil, M., Cuz, C., & Castro, J. R. (2007). Somnolencia y calidad del sueño en estudiantes. *Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 150 - 158.
- Roscoe, M. E.-R. (2007). Cancer-Related Fatigue and Sleep Disorders. *The Oncologist*, 35-42.
- Santos, J., Dias, F., Teixeira, A., Gomes, M., & Medeiros, R. (Agosto de 2013). Revista Portuguesa de Oncologia. *MicroRNAs: Potenciais Biomarcadores*, pp. 27-30.
- Saudade, A. (2015). 100 Perguntas-Chave no Cancro da mama. *Sociedade Portuguesa de Oncologia*.
- Silva, M. R., & Paiva, T. (2015). Sono, Nutrição, Ritmo Circadiano, Jet Lag e Desempenho Desportivo. 15-33.
- Simone P. Pinheiro, E. S. (2006). A Prospective Study on Habitual Duration of Sleep and Incidence. *American Association for Cancer Research*.
- Stone, K. (21 de Março de 2017). *Whi Sleep Aims*. Obtido de <https://www.whi.org/researchers/data/WHIStudies/StudySites/Pages/home.aspx>
- Susan, R., A. Berger, & Nathan. (2014). *Impact of sleep and sleep Disturbances on Obesity and Cancer*. New York: Springer.
- Thompson, C. L., & Li, L. (2014). Sleep Disorders and Cancer Risk. Em Susan Redline, & N. A. Berger, *Impact of Sleep and Sleep Disturbances on Obesity and Cancer* (pp. 155-167). Cleveland, OH, USA: Springer.
- Travado, S. P. (s.d.). Papel crucial da psico-oncologia e da enfermagem oncológica. Em F. Cardoso, *100 perguntas chave no Cancro da Mama* (pp. 65-71). Sociedade Portuguesa de Oncologia.
- Verkasalo, P. K., Lillberg, K., G. Stevens, R. ..., Hublin, C., Partinen, M., Koskenvuo, M. ..., & Kaprio, J. (2005). Sleep Duration and Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *American Association for Cancer*, 9595-9600.
- WHO, W. H. (25 de Julho de 2017). Obtido de <http://www.who.int/cancer/en/>
- William I. Fisher, M. A.-B. (2013). Risk Factors, Pathophysiology, and Treatment of Hot Flashes in Cancer. *CA Cancer J Clin*, 167-192.
- Winkelman J, P. D. (2010). *Foundations of Psychiatric sleep medicine*. Cambridge: Cambridge University Press.

