



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENFERMAGEM**

NATÁLIA ABOU HALA NUNES

**QUALIDADE DO SONO E *ECLUSTER* DE SINTOMAS EM
PACIENTES COM CÂNCER EM TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO**

CAMPINAS
2017

NATÁLIA ABOU HALA NUNES

**QUALIDADE DO SONO E *CLUSTER* DE SINTOMAS EM
PACIENTES COM CÂNCER EM TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO**

Tese apresentada à Faculdade de Enfermagem da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde, na Área de
Concentração: Enfermagem e Trabalho

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA FILOMENA CEOLIM

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA NATÁLIA ABOU HALA NUNES E
ORIENTADA PELA PROFA. DRA. MARIA
FILOMENA CEOLIM.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

N922q Nunes, Natália Abou Hala, 1984-
Qualidade do sono e *cluster* de sintomas em pacientes com câncer em
tratamento quimioterápico / Natália Abou Hala Nunes. – Campinas, SP : [s.n.],
2017.

Orientador: Maria Filomena Ceolim.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Enfermagem.

1. Enfermagem. 2. Sono. 3. Neoplasias. I. Ceolim, Maria Filomena, 1962-.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Enfermagem. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Sleep quality and cluster of symptoms in cancer patients
undergoing chemotherapy

Palavras-chave em inglês:

Nursing

Sleep

Neoplasms

Área de concentração: Enfermagem e Trabalho

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Maria Filomena Ceolim

Elizabeth Barichelo

Helena Megumi Sonobe

Marília Estevam Cornélio

Juliana Bastoni da Silva

Data de defesa: 24-07-2017

Programa de Pós-Graduação: Enfermagem

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NATÁLIA ABOU HALA NUNES

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA FILOMENA CEOLIM

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. MARIA FILOMENA CEOLIM

2. PROFA. DRA. ELIZABETH BARICHELO

3. PROFA. DRA. HELENA MEGUMI SONOBE

4. PROFA. DRA. MARÍLIA ESTEVAM CORNÉLIO

5. PROFA. DRA. JULIANA BASTONI DA SILVA

Programa de Pós-Graduação em nível DOUTORADO da Faculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA 24/07/2017

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista a Deus e aos meus pais, que sempre estão comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida e saúde, pois só assim foi possível a realização desse sonho que tenho desde a graduação.

Aos meus pais e a minha Irmã que sempre me apoiaram e incentivaram, com os quais sempre pude e posso contar em qualquer momento da minha vida.

As minhas tias, tios, primos, primas, agregados que amo tanto e que me motivam a querer ser uma pessoa melhor, em especial a minha tia Leila que sempre me estimulou, incentivou e apoiou na minha carreira profissional.

A minha querida e inspiradora orientadora Profa. Dra. Maria Filomena Ceolim que apesar dos inúmeros compromissos pôde me ensinar um pouco do seu vasto conhecimento, da sua paciência, serenidade e dedicação.

Ao querido estatístico do Departamento de Enfermagem, Henrique, que está sempre pronto a nos ajudar e ensinar.

A Profa Dra. Roberta Cunha Matheus Rodriguesque participou junto com a minha orientadora do meu processo seletivo e contribuiu para que eu conseguisse entrar no doutorado, professora exemplo de dedicação, empenho e compromisso.

Ao Prof. Dr. José Luiz Tatagiba Lamas por ser sempre carinhoso e agradável comigo, professor que inspira a querer ser como ele.

A Unicamp por me acolher e permitir que eu realize esse sonho em uma Universidade tão prestigiada e reconhecida.

Aos meus alunos antigos, atuais e futuros, pois me estimulam a querer aprender mais e a ser uma professora e pesquisadora melhor.

RESUMO

Existem poucos estudos longitudinais que avaliam a evolução dos *clusters* de sintomas de pacientes com câncer. É conhecido sobre a má qualidade do sono entre as pessoas com câncer, e sabe-se que a partir do seu diagnóstico até o fim do seu tratamento, os sintomas como ansiedade, depressão, insônia, fadiga e dor podem estar presentes. Assim, este estudo teve como objetivo analisar a formação dos clusters de sintomas em pacientes oncológicos e sua relação com a variabilidade dos distúrbios, da efetividade e suplementação do sono entre quatro sessões de quimioterapia antineoplásica ambulatorial. Um estudo longitudinal foi conduzido para avaliar os sintomas e a qualidade do sono em pacientes com câncer em quatro pontos de tempo iniciando com a primeira sessão de quimioterapia. Para a coleta de dados, foram utilizados o *MD Anderson Symptom Inventory*, o Índice de qualidade do Sono de Pittsburgh e a Escala Visual Análoga – Sono (EVA-Sono), a qual é dividida em subescalas denominadas de Distúrbio, Suplementação e Efetividade. Foram recrutados 120 pacientes de um Ambulatório Público de Quimioterapia. A amostra foi composta em sua maioria por mulheres, com média de idade de 58,5 anos e todas tinham alguma religião. Os cânceres de mama, cólon e reto, e cabeça e pescoço foram os mais frequentes, e o estadiamento III foi o mais encontrado, em ciclos de quimioterapia de 21 dias. Três *clusters* de sintomas foram identificados ao longo do tempo: 1) sintomas orgânicos e funcionais (dor, cansaço, falta de ar, dificuldade de lembrar das coisas, boca seca e dormência); 2) emocionais e sono (problemas do sono, preocupação e tristeza) e 3) gastrointestinais (náusea e vômito). Os sintomas de ‘preocupação e tristeza’ foram mais intensos do início ao final das sessões de QT, seguidos pelos sintomas de ‘náusea e

vômito' que tiveram sua intensidade aumentada na quarta sessão de QT. Os outros sintomas diminuíram de intensidade ao longo do tempo. A intensidade dos sintomas mostrou correlação positiva com a variabilidade das escalas de Distúrbios, Efetividade e Suplementação do sono entre as quatro sessões de QT. Pesquisas envolvendo pacientes com câncer são necessárias para a definição e especificidade da formação de *clusters* e compreensão da má qualidade do sono entre esses indivíduos, permitindo o delineamento de intervenções voltadas para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: enfermagem, sono, neoplasias.

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem

ABSTRACT

Few longitudinal studies found in recent literature evaluate the evolution of clusters of symptoms in cancer patients. Poor sleep quality is recognized as a prevalent symptom among people with cancer, since their diagnosis until the end of their treatment, and other symptoms such as anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain may be present. Thus, this study aimed to analyze the formation of clusters of symptoms in oncology patients and its association with the variability of sleep disorders, effectiveness and supplementation along four sessions of outpatient chemotherapy. A longitudinal study was conducted to evaluate the symptoms and quality of sleep in cancer patients at four time points starting with the first chemotherapy session. Data collection was performed by means of the MD Anderson Symptom Inventory, the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Verran and Snyder-Halpern Sleep Scale, which is divided into Disorders, Supplementation and Effectiveness subscales. Participants were 120 patients recruited from a Public Chemotherapy Outpatient Clinic; most of whom were women, with average age of 58.5 years and all had some religion. Breast, colon and rectum, and head and neck cancers were most prevalent, as well as the stage III of the disease and 21-day chemotherapy cycles. Three clusters of symptoms were identified over time: 1) organic and functional symptoms (pain, tiredness, shortness of breath, difficulty remembering things, dry mouth and numbness); 2) emotional and sleep (problems of sleep, worry and sadness) and 3) gastrointestinal (nausea and vomiting). The symptoms of 'worry and sadness' were more intense from the beginning to the end of the QT sessions, followed by the symptoms of 'nausea and vomiting' which increased in intensity in the fourth QT session. The other symptoms decreased in intensity over time.

The intensity of the symptoms showed a positive correlation with the variability of the subscales of Sleep Disorders, Effectiveness and Supplementationalong the four QT sessions. Researches involving cancer patients are necessary for the better definition and specificity of cluster formation, besides a more complete understandingof the poor quality of sleep that is frequently found among them, allowing the design of interventions aimed at improving their quality of life.

Keywords: nursing, sleep, neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update. | 18 |
| Figura 2: Fluxograma da coleta de dados da pesquisa. Campinas, 2016. | 37 |
| Quadro 1- Componentes do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh – versão brasileira (PSQI-BR) e questões que o compõem | 32 |
| Quadro 2 – MDAnderson SymptomInventory. | 33 |
| Quadro 3 - Características da Escala Visual Análoga de Sono e questões que as compõem. | 36 |
| Quadro 4 – <i>Clusters</i> de sintomas segundo a intensidade, identificados em cada uma das sessões de quimioterapia antineoplásica, entre os pacientes com má qualidade do sono. Taubaté, SP, Brasil, 2016. | 51 |
| Quadro 5 – <i>Clusters</i> de sintomas segundo a média da intensidade, identificado ao longo das sessões de quimioterapia antineoplásica, por análise fatorial exploratória, entre os pacientes com má qualidade do sono. Taubaté, SP, Brasil, 2016. | 51 |

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Distribuição dos dados sociodemográficos e clínicos dos participantes da pesquisa (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016. 43
- Tabela 2** - Distribuição das respostas referentes aos componentes do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016. 44
- Tabela 3** — Distribuição da qualidade do sono estimada pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) de acordo com a sessão de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016. 45
- Tabela 4** - Análise descritiva do número de horas despendidas no leito e da eficiência do sono, de acordo com o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), em cada sessão de quimioterapia antineoplásica(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016. 46
- Tabela 5** – Distribuição da prevalência dos sintomas em cada sessão de QT, de acordo com o escore do PSQI-BR. Taubaté, SP, Brasil, 2016. 46
- Tabela 6** – Distribuição da média e desvio-padrão da intensidade dos sintomas em cada sessão de QT. Taubaté, SP, Brasil, 2016. 47
- Tabela 7** – Distribuição da média e desvio-padrão da interferência dos sintomas na vida cotidiana, em cada sessão de QT, de acordo com o MDASI-core. Taubaté, SP, Brasil, 2016. 48
- Tabela 8** – Análise de correlação entre os escores dos domínios do MD Anderson Symptom Inventory (MDASI); escores das subescalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e escores do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016. 49

Tabela 9 – Distribuição da variabilidade dos escores das escalas de Distúrbio, 50
Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e a
intensidade média dos sintomas, nas quatro sessões de quimioterapia
antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 10 – Correlação entre a variabilidade dos escores das escalas de 52
Distúrbio, Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA -
Sono) e a intensidade média de cada sintoma, nas quatro sessões de
quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 11 – Distribuição da variabilidade dos escores das escalas de Distúrbio, 53
Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e a
interferência dos sintomas no cotidiano, nas quatro sessões de quimioterapia
antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 12 – Distribuição dos escores do PSQI-BR e a intensidade dos 54
sintomas, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté,
SP, Brasil, 2016.

Tabela 13 – Distribuição dos escores do PSQI-BR e a interferência dos sintomas 55
no cotidiano, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120).
Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 14 - Análise descritiva e comparação dos escores entre as sessões de 56
quimioterapia antineoplásica para os instrumentos: Escala Visual Análoga de
Sono (EVA-Sono) - Escalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação; MD
Anderson SymptomInventory (MDASI) - Domínios Intensidade e Interferência dos
Sintomas; Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) ao longo das
quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n =120). Taubaté, SP, Brasil,
2016.

Tabela 15 – Comparação entre os escores dos domínios do MD Anderson 57
SymptomInventory (MDASI) para os participantes com sono de boa e má
qualidade, em cada sessão de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP,
Brasil, 2016.

Tabela 16 – Estimativa da chance de relatar sintomas ao longo das sessões de 58
quimioterapia antineoplásica, somente os resultados com significância estatística,
segundo o escore final do MDASI-core. Modelo de Equações de Estimativas
Generalizadas (GEE) (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 17 – Sintomas associados ao sono de má qualidade ao longo de quatro 59
sessões de quimioterapia, segundo o modelo *Generalized Estimating*
Equations(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 18 – Sintomas associados a problemas do sono, segundo o modelo 60
Generalized Estimating Equations(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 19 – Sintomas associados à sonolência diurna, segundo o modelo 61
Generalized Estimating Equations(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

Tabela 20 – Interferência dos sintomas no cotidiano associada a sonolência 61
diurna, segundo o modelo *Generalized Estimating Equations* (n=120). Taubaté,
SP, Brasil, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|---|
| UICC | União Internacional Contra o Câncer |
| EEG | Eletroencefalograma |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| QT | Quimioterapia |
| PSQI-BR | Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh |
| KPS | Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky |
| MDASI-core | MD Anderson Symptom Inventory |
| EVA-Sono | Escala Visual Análoga de Sono |
| GEE | Generalized Estimating Equations |
| O.R. | <i>Odds Ratio</i> |
| KMO | Kaiser-Meyer-Olkin |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1. INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. QUESTÃO DE PESQUISA..... | 23 |
| 3.OBJETIVOS | 24 |
| 4. MÉTODO..... | 25 |
| 4.1 Desenho do estudo | 25 |
| 4.2 Local da pesquisa | 25 |
| 4.3 Participantes | 26 |
| 4.3.1 Tamanho amostral | 27 |
| 4.4 Procedimentos de Coleta dos dados | 27 |
| 4.5 Análise dos dados..... | 38 |
| 4.6 Aspectos Éticos..... | 40 |
| 5. RESULTADOS | 42 |
| 6. DISCUSSÃO | 62 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 78 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 80 |
| 9. REFERÊNCIAS..... | 82 |
| Apêndice 1 - Formulário de caracterização sociodemográfica e clínica..... | 104 |
| Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)..... | 105 |
| Anexo A - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)..... | 108 |
| Anexo B - Karnofsky Performance Status (KPS)..... | 112 |
| Anexo C - MD Anderson Symptom Inventory (MDASI-core)..... | 113 |
| Anexo D - Escala Visual Análoga - Sono (EVA-Sono)..... | 114 |
| Anexo E – Parecer CEP..... | 115 |

1. INTRODUÇÃO

As estimativas a respeito do câncer apontam, para o ano de 2030, 27 milhões de casos novos no mundo, com 17 milhões de mortes causadas pela doença e 75 milhões de sobreviventes. No Brasil, no ano de 2016, foram detectados 596.070 casos novos, com incidência maior da doença entre mulheres (300.870) do que em homens (295.200 casos). As neoplasias de próstata (61.200) e de mama (57.960) continuam como as mais incidentes em homens e em mulheres¹.

As neoplasias malignas, em ambos os sexos, provocam em média um óbito para cada três casos novos no período de um ano, com sobrevida de aproximadamente 50% em cinco anos, a depender do grau de malignidade, do diagnóstico precoce e da eficácia do tratamento².

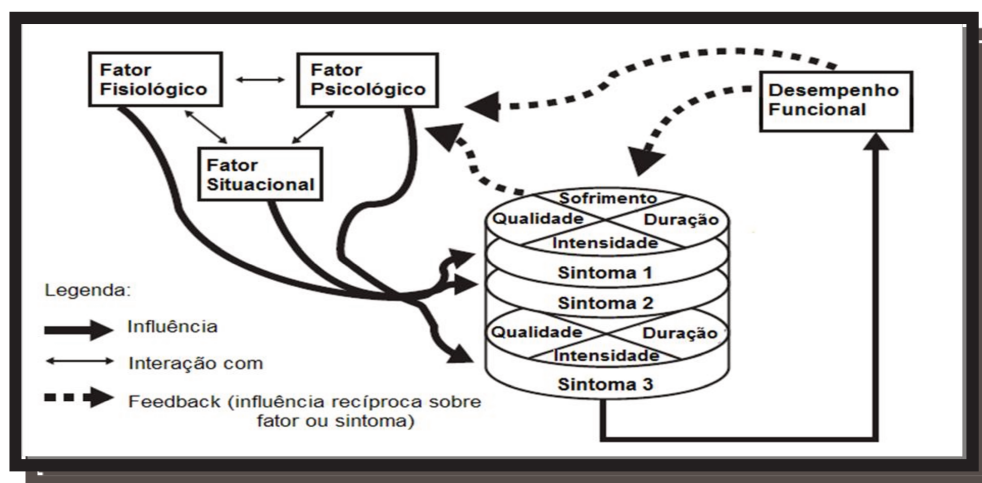
Em virtude da presença de múltiplos sintomas dificultarem a avaliação precisa do paciente, diagnóstico e tratamento do câncer, a *National Institute of Nursing Research* enfatizou a importância de compreender o mecanismo dos sintomas para melhorar a gestão clínica³.

A Teoria dos Sintomas Desagradáveis⁴ (*Unpleasant Symptoms Theory*), busca entender o surgimento de sintomas em pacientes com câncer e foi elaborada em 1995, atualizada em 1997, e revisada em 2000. A teoria propõe que a presença de um ou múltiplos sintomas poderia influenciar a intensidade, duração, sofrimento percebido, qualidade e presença de outros sintomas. Sugere ainda, que os sintomas podem surgir de forma isolada, porém também em forma de *clusters*^{5,6,7}, entendido como múltiplos sintomas que apresentam mecanismos entre si são influenciados por fatores fisiológicos, psicológicos e situacionais que determinam a ocorrência, intensidade, tempo, nível de angústia e qualidade dos sintomas. Os fatores fisiológicos seriam a progressão do tumor ou a existência de outras comorbidades; os fatores psicológicos incluem o estado mental ou humor do indivíduo, a reação à doença e grau de incerteza e conhecimento sobre os sintomas, além da presença de ansiedade; e por fim os fatores situacionais seriam aspectos nas dimensões social e física, ambiente que pode afetar a

experiência do indivíduo, emprego, estado civil e familiar, apoio social, disponibilidade e acesso a recursos de cuidados de saúde, estilo de vida, como dieta e exercício.

Os sintomas são entendidos como sinais de alerta de ameaça à vida, e sua influência depende da frequência com a qual ocorre, duração, intensidade, grau que a pessoa é incomodada, o efeito que causa na vida da pessoa, como ela lida com isso e se interfere em suas atividades diárias. No ano 2016, a Teoria dos sintomas desagradáveis foi novamente revisada e analisada, conferindo a ela bons fundamentos que a sustentem, sendo indicada para estudos na área de enfermagem e afins que intuem investigar os sintomas e seus mecanismos⁸.

A relação evidenciada na teoria sugere um ciclo de perpetuação entre os sintomas e os fatores associados à sua ocorrência e, assim, os pacientes expostos a fatores fisiológicos, psicológicos e situacionais apresentam determinantes dos múltiplos sintomas, os quais refletem na redução da qualidade de vida e piora do desempenho funcional^{9,10,11,12}. (Figura 1).



Fonte: Lenz ER, Pugh LC, Miligan RA, et al. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update. AdvNurs Sci. 1997;19:14-27.

Figura 1. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update.

Apesar da Teoria dos Sintomas Desagradáveis ter bastante aceitação, não há ainda um consenso quanto a definição de *cluster*, bem como quanto aos mecanismos que contribuem para a sua formação, ou ainda quanto à relação entre os sintomas e os

tipos de câncer. Dentre as definições, uma das mais aceitas descreve *cluster* como a ocorrência concomitante de dois ou mais sintomas relacionados entre si⁶, que se agrupam de maneira não aleatória¹³. Alguns estudos têm identificado *clusters* de sintomas em adultos com câncer¹⁴, porém ainda com significativa disparidade na composição de cada um destes, o que poderia ser justificado pelas diferenças nos métodos estatísticos utilizados na identificação da composição das amostras¹⁵.

Muitas vezes, a busca por tratamentos do câncer se dá por meio do surgimento dos sintomas, os quais quando estão evidentes, frequentemente retratam um estado mais avançado da neoplasia. A sobrevida do paciente é diretamente relacionada ao tempo do descobrimento da neoplasia, de forma que quanto mais tardio o diagnóstico, maiores as chances de encontrar um tumor em estadiamento mais avançado, tornando o tratamento menos eficaz.

O câncer é classificado de acordo com o seu estadiamento por meio da classificação dos Tumores Malignos TNM, proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). A classificação é determinada pelo profissional médico a partir da análise das características do tumor primário (T), do acometimento de linfonodos (N) nas cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza, e da presença ou ausência de metástases à distância (M). A presença de metástases à distância (M1) indica o estadiamento mais avançado da neoplasia, o estágio IV¹⁶. A evolução do estadiamento é relacionada à demora no diagnóstico e à malignidade do tumor, implicando diretamente na escolha do tratamento, no prognóstico e na sobrevida dos pacientes¹⁷.

Um dos obstáculos à detecção precoce do tumor é a especificidade da área oncológica e a falta de conhecimentos quanto ao diagnóstico do câncer por profissionais generalistas ou de outras especialidades. Desta forma, há muitos relatos quanto à evolução do tumor por demora no diagnóstico, em virtude de tratamentos para outras doenças erroneamente diagnosticadas, antes da identificação do tumor. Pacientes são encaminhados a várias especialidades e a tratamentos diversos até o correto encaminhamento ao médico oncologista, propiciando o avanço do tumor e reduzindo a sobrevida do paciente^{18,19,20}. A educação continuada para outras

especialidades sobre os sinais de neoplasia deve ser levada em consideração nas redes particulares e públicas de saúde, a fim de minimizar a demora no diagnóstico²¹.

Após detectado e diagnosticado o câncer, tratamentos como as cirurgias para exérese do tumor, radioterapia, transplante de medula óssea, quimioterapia (QT), estando o último associado a maior ocorrência de sintomas²², são realizados podendo combinar mais de uma modalidade terapêutica²³.

Quando se trata de QT antineoplásica, a maioria tem como alvo biológico a molécula de DNA, visando com sua administração à indução da morte celular²³. A QT visa atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, sendo a quimioterapia combinada (poliquimioterapia) mais efetiva que o tratamento com uma única droga (monoquimioterapia)²⁴. Em virtude dos efeitos colaterais ocasionados pela QT, muitos pacientes mostram-se resistentes ao tratamento e, em alguns casos, até o interrompem. Entre os efeitos colaterais precoces e imediatos estão as náuseas, vômitos, mal-estar, adinamia, artralguas, exantemas, flebites, mucosites, constipação intestinal, diarreias, mielossupressão; entre os efeitos tardios (meses), pode-se citar as miocardiopatias, hiperpigmentação, esclerodermia, alopecia, pneumonite, imunossupressão, neurotoxicidade, nefrotoxicidade; e os efeitos ultra-tardios (meses ou anos), estão a infertilidade, carcinogênese, mutagênese, distúrbio do crescimento em crianças, sequelas no sistema nervoso central entre outros, que juntos trazem a desfiguração física, a mudança da auto-imagem corporal e preocupações angustiantes em relação a aceitação social^{25,26,27}.

Além dos efeitos colaterais causados pela QT, os distúrbios do sono são encontrados em pacientes oncológicos^{28,29,30,31,32}, dentre os quais o sono de má qualidade tem prevalência de 29% a 59%^{33,34,35}. Estima-se que a insônia constitui 85% das alterações do sono encontradas em pacientes com câncer^{36,37}, sendo que durante a QT essas alterações são aproximadamente três vezes maiores do que as proporções relatadas na população geral³⁸. Alterações do sono em pacientes sob QT tendem a aumentar no segundo ciclo, alterações essas que afetam negativamente no tratamento e a recuperação do paciente³⁹.

Em estudo de revisão sobre *clusters* de sintomas em pacientes com câncer⁴⁰, foi verificado que, de quatro estudos longitudinais, dois foram realizados com pacientes

com cânceres heterogêneos, e apenas uma pesquisa avaliava a qualidade do sono, na qual foi identificado *ocluster* alteração da qualidade do sono, fadiga e dor, também encontrados em outro estudo⁴¹. Frequentemente, pesquisadores reportam o sono de má qualidade em *clusters* com a dor e a depressão^{42,43}, dor e fadiga^{44,45}, ou, dor e distúrbios emocionais⁴⁶.

A melhoria da qualidade do sono está diretamente relacionada à boa qualidade de vida²⁹, e pode-se também dizer que o sono constitui um preditor de morbidade e mortalidade⁴⁷. Estudos para a melhoria do *cluster* sono, dor e fadiga estão sendo realizados, porém mais investigações ainda são necessárias⁴⁸. Distúrbios do sono se mostram menos problemáticos em pacientes com câncer durante a hospitalização do que em casa, devendo ser investigado os possíveis fatores que contribuem para a piora do sono nas residências⁴⁹.

Apesar da relevância para a recuperação clínica, alterações do sono em pacientes com câncer são subdiagnosticadas e os casos detectados são tratados, muitas vezes, de maneira inadequada⁵⁰, podendo o sono de má qualidade perdurar por até cinco anos após o tratamento antineoplásico⁵¹.

O sono é um processo fisiológico constituído por quatro estágios, os quais podem ser identificados e estudados por um exame denominado polissonografia. Os estágios diferenciam-se de acordo com o padrão do eletroencefalograma (EEG) e a presença ou não de movimentos oculares rápidos (REM, do inglês *rapid eye movement* e NREM, quando não há a presença de movimentos oculares rápidos). Fatores como o tônus muscular, a temperatura corporal e o padrão cardiorrespiratório também são variados entre os diferentes estágios do sono, e monitorados durante o exame. O estágio I corresponde à transição entre a vigília e o sono, seguido pelo estágio II, conhecido como sono superficial, e pelos estágios III e IV, os quais correspondem ao sono profundo. Após 90 minutos, em média, acontece o sono REM. O ciclo descrito se repete cerca de cinco vezes por noite, de acordo com cada pessoa, gênero e ciclo de vida em que vive^{52,53}.

Ter um sono de má qualidade implica em efeitos ainda não totalmente esclarecidos, porém sabe-se que um sono de má qualidade tem um impacto negativo no organismo humano. Em casos de pacientes com câncer, este fator é mais

preocupante, pois esses já apresentam debilidade física e comprometimento do estado emocional, o que pode ser agravado em consequência da má qualidade do sono^{36, 50}. Aumento da depressão, baixa autoestima e dor também são apontados como fatores dependentes do sono de má qualidade⁵⁴, além do estresse psicológico e do aumento de interleucina-6- α no organismo⁵⁵.

Distúrbios do sono estão associados diminuição da imunidade, o que pode interferir na resposta do organismo a doenças infecciosas, aumentar o risco de câncer, e alterar a progressão da doença inflamatória⁵⁶; níveis elevados de proteína C-reativa, e estes à elevada carga de sintomas. Porém, pesquisas adicionais são necessárias para o mecanismo de associação entre a resposta inflamatória e a expressão de sintomas, e se a supressão dessa resposta pode reduzir sintomas, sem comprometer o controle do tumor^{57, 58}.

Estando os distúrbios do sono muito presentes em pacientes com câncer e conhecendo a importância fisiológica de um sono restaurador, e sabendo que além do sono de má qualidade, o surgimento de sintomas antes, durante e após o tratamento quimioterápico, como a ansiedade, depressão, insônia, fadiga, e dor,^{59,60}, estão presentes na vida desses pacientes, torna-se um desafio ter qualidade de vida.

Sabendo que os sintomas se apresentam de forma agrupada formando clusters de sintomas em pacientes com câncer, que se conhecido o mecanismo do seu agrupamento, torna-se possível dispor de medidas preventivas, que reflitam em uma prática clínica mais eficaz, que traduz em melhor qualidade de vida à pacientes com câncer, e não havendo muitos estudos longitudinais que avaliam a evolução desses *clusters* de sintomas em pacientes com câncer¹⁵, esse estudo se propôs a investigar quais sintomas se apresentam formando *clusters* de sintomas em pacientes com câncer com sono de má qualidade em tratamento quimioterápico ambulatorial, ao longo de no mínimo nove semanas.

2. QUESTÃO DE PESQUISA

Quais sintomas se apresentam formando *clusters* em pacientes oncológicos e qual sua associação com a variabilidade dos distúrbios, da efetividade e suplementação do sono entre quatro sessões de quimioterapia antineoplásica ambulatorial?

3.OBJETIVOS

Objetivo geral:

Analisar a formação dos *clusters* de sintomas em pacientes oncológicos e sua relação com a variabilidade dos distúrbios, da efetividade e suplementação do sono entre quatro sessões de quimioterapia antineoplásica ambulatorial.

Objetivos específicos:

Descrever a intensidade dos sintomas e as características da qualidade do sono durante as quatro sessões de QT;

Verificar a correlação da interferência dos sintomas no cotidiano dos pacientes oncológicos com a qualidade do sono e com a variabilidade dos distúrbios, da efetividade e suplementação do sono entre as quatro sessões de QT;

Identificar os sintomas e as atividades que sofreram interferência dos sintomas, segundo a média da intensidade, identificada durante as quatro sessões de QT;

Estimar a chance de o paciente oncológico em tratamento quimioterápico ambulatorial relatar sintomas;

Identificar quais sintomas estão relacionados à má qualidade do sono, problemas do sono e a sonolência diurna, ao longo das quatro sessões, e qual atividade do cotidiano sofre mais impacto desses sintomas.

4. MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, analítico e longitudinal. A pesquisa foi delineada considerando as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)⁶¹.

4.2 Local da pesquisa

A coleta de dados foi realizada em um Ambulatório Público de Quimioterapia, terceirizado, disponibilizando somente tratamento antineoplásico pelo Sistema Único de Saúde, localizado dentro de um hospital geral de uma cidade do Vale do Paraíba Paulista. Conta com 22 poltronas para a realização de quimioterapia antineoplásica, com horário de atendimento das 8h às 18h de segunda a sexta-feira.

O ambulatório é referência para o tratamento quimioterápico e radioterápico de neoplasias no Vale do Paraíba Paulista, e abrange as microrregiões de Bananal, Campos do Jordão, Caraguatatuba, Guaratinguetá, Paraibuna, Paraitinga, São José dos Campos, Aparecida, Cunha, Taubaté e Jacareí.

4.3 Participantes

Participaram 120 pacientes com câncer em tratamento quimioterápico ambulatorial em ciclos de no mínimo 9 semanas.

Constituíram critérios de inclusão:

- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Apresentar capacidade funcional, avaliada pelo Karnofsky Performance Status (KPS), de 60% ou mais⁶², de forma a diminuir a chance de serem incluídos no estudo pacientes muito debilitados, o que poderia interferir de maneira negativa na qualidade do sono, independentemente do início da QT antineoplásica.
- Estar no primeiro ciclo de QT antineoplásica;
- Realizar ciclos de QT com intervalo de 21 a 28 dias.

Foram critérios de exclusão:

- Não dispor de condições necessárias para a coleta dos dados: dificuldade de comunicação verbal; condições emocionais desfavoráveis para realizar a entrevista (choro, apatia ou inquietude, por exemplo).
- Não dispor de contato telefônico para o caso de não comparecimento a sessão de QT.

Os critérios de descontinuidade foram:

- Interromper as sessões de QT por qualquer motivo.
- Apresentar redução do índice KPS para menos de 60%, ao longo do seguimento.
- Faltar mais de uma vez às sessões de QT e não ser localizado pelo telefone nessas ocasiões.

4.3.1 Tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado com a orientação do estatístico da instituição Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Em virtude de tratar-se de pesquisa em que foi utilizada a técnica de análise fatorial exploratória no tratamento dos dados, a literatura preconiza de cinco a dez participantes para cada questão do instrumento utilizado, ou o número mínimo de 100 pacientes. Considerando-se as possíveis perdas ao longo do seguimento foi acrescentado 20% a esse valor, totalizando 120 indivíduos⁶³. Vale ressaltar que a amostra da presente pesquisa se constituiu por 120 participantes, o que corresponde ao cálculo do tamanho amostral.

4.4 Procedimentos de Coleta dos dados

A investigação teve início com uma visita inicial ao Ambulatório de QT para apresentação da pesquisadora e reconhecimento do ambiente, do funcionamento do

local e da equipe multiprofissional, bem como agendamento de datas e horários para a coleta dos dados.

Após consulta aos prontuários, identificação e seleção dos pacientes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados, individualmente, a participar da pesquisa, durante a sessão de QT e, em algumas situações, em consultório após a consulta de enfermagem e antes do início da sessão de QT. No momento do convite para a pesquisa, os pacientes foram informados sobre a pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após o aceite, o participante assinou o TCLE e, em seguida, deu-se início à coleta de dados. As entrevistas foram realizadas de maneira reservada, de forma a não expor o paciente, preservando sua privacidade. Os instrumentos foram preenchidos pela pesquisadora, que registrava as repostas dos participantes, durante ou antes das sessões de QT, conforme o caso, a vontade e a disponibilidade do participante. A Escala Visual Análoga de Sono (EVA-Sono) constituiu uma exceção, pois era assinalada pelo próprio participante, conforme será explicitado a seguir. Realizou-se também consulta aos prontuários quando necessário.

4.4.1 Instrumentos da Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora ao longo de quatro sessões sequenciais de QT, em quatro momentos distintos denominados de **T0** (primeira sessão

de QT), **T1** (segunda sessão), **T2** (terceira sessão) e **T3** (quarta sessão). As coletas foram realizadas durante a sessão de QT.

Os instrumentos que foram utilizados na pesquisa são descritos a seguir:

1. Formulário de Características Sociodemográficas e Clínicas

(Apêndice 1): continha a data da coleta dos dados, número de identificação do participante, período da sessão de quimioterapia (manhã ou tarde), data de nascimento, estado civil, religião, tempo de diagnóstico em meses, estadiamento do câncer, comorbidades, medicamentos para dormir. Nesta pesquisa foi preenchido pela pesquisadora, com consulta ao prontuário quando necessário.

Foram convidados seis juízes, enfermeiros da área oncológica e com experiência em validação de instrumentos, para realizarem a validação aparente do Formulário, porém apenas dois retornam as suas considerações. Os dois juízes que retornam com as considerações eram um enfermeiro assistencial com aprimoramento na área oncológica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e um docente da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) com experiência em validação de instrumentos.

Para o preenchimento do Formulário, além de perguntas diretas aos pacientes, foi realizada consulta aos prontuários dos mesmos, quando necessário.

Medidas da caracterização sociodemográfica e clínica

- **Sexo:** variável categórica dicotômica (feminino e masculino).
- **Idade:** variável numérica contínua, calculada por meio da data de nascimento contida no prontuário em relação à data da primeira entrevista (T0).
- **Estado civil:** variável categórica politômica (solteiro, casado, viúvo, divorciado/desquitado/separado) informada pelo paciente. Foi posteriormente reunida em duas categorias: com e sem companheiro.
- **Religião:** variável categórica politômica (católica, evangélica, adventista, espírita, outra) informada pelo paciente. Foi posteriormente reunida em duas categorias: com religião e sem religião.
- **Comorbidades:** variável categórica politômica (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus⁶⁴, doença vascular, obesidade^{65,66}, doença renal, hepatopatias, outro).
- **Estadiamento do câncer:** variável categórica ordinal, a qual foi obtida por meio do prontuário e classificada de acordo com os critérios do Livro de classificações de Tumores Malignos da União Internacional Contra o Câncer⁶⁷, segundo sua gravidade.
- **Localização do tumor:** variável categórica nominal, que se refere à localização anatômica do tumor primário.
- **Intervalo do ciclo:** variável numérica contínua que corresponde ao número em dias de intervalo entre as sessões de QT.
- **Tempo de diagnóstico:** variável numérica contínua, registrada em meses, conforme obtido em prontuário. Foi calculado a partir da data registrada no prontuário até o dia da realização da primeira entrevista.
- **Medicamentos para dormir:** variável categórica, posteriormente reunida em duas categorias: em uso de medicamento para dormir (sim) ou não.

2. Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)^{68,69,70} (Anexo A):

teve como finalidade a avaliação da qualidade do sono. Nesta pesquisa foi preenchido pela pesquisadora. Traduzido e validado para uso no Brasil como PSQI-BR⁶⁸, é amplamente utilizado e apresenta grande aceitação em estudos que envolvem pacientes com câncer. A versão validada para uso no Brasil obteve o valor de alfa de Cronbach de 0,82, indicando satisfatória consistência interna. O instrumento contém 19 questões que podem ser auto respondidas ou aplicadas como entrevista, e cinco respondidas pelo companheiro de quarto, se houver. Estas cinco questões não participam do escore final do instrumento, sendo consideradas apenas para complementar as informações clínicas quando pertinente (por exemplo, na investigação da síndrome da apneia obstrutiva do sono) e, portanto, raramente são aplicadas nas pesquisas. Neste estudo, não foram utilizadas. As 19 questões são distribuídas em sete componentes, apresentados no Quadro 1. Os componentes do instrumento são pontuados de zero a três e, somados, perfazem um escore global que varia de 0 a 21 pontos. Quando o componente é composto por mais de uma questão é gerada uma pontuação que é convertida em categorias numeradas e zero a três. O ponto de corte que distingue entre boa e má qualidade do sono é o escore cinco, de forma que pontuações superiores a esse valor indicam má qualidade do sono e pontuações iguais ou inferiores, boa qualidade. O período avaliado pelo instrumento compreende os últimos trinta dias e, portanto, quanto maior o escore obtido, pior a qualidade do sono do respondente nesse intervalo de tempo.

| Componentes do PSQI-BR | Questões |
|--|-----------------|
| Qualidade subjetiva do sono | 6 |
| Latência para o sono | 2 e 5a |
| Duração do sono | 4 |
| Eficiência habitual do sono | 1,3 e 4 |
| Transtornos do sono | 5b a 5j |
| Uso de medicamentos para dormir | 7 |
| Sonolência diurna | 8 e 9 |

Quadro 1 -Componentes do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh – versão brasileira (PSQI-BR) e questões que o compõem.

Fonte: Bertolazi AN et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep Medicine 2011 Jan; 12(1):70-75.

3. Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (KPS)⁶²(Anexo B):

teve como finalidade, neste estudo, definir o grau de comprometimento funcional dos participantes da pesquisa. Para inclusão no estudo os pacientes deveriam possuir KPS igual ou superior a 60. Desenvolvida em 1949, essa escala foi o primeiro instrumento para avaliação funcional de pacientes com câncer. Apesar do uso do KPS ser bastante difundido e conhecido entre pacientes com câncer, sua validação para o uso em pacientes brasileiros não foi encontrada na literatura científica.

Permite classificar os pacientes de acordo com o seu grau de comprometimento funcional, a partir de uma escala de 0 a 100 que representa a capacidade de desempenhar atividades da vida diária, de realizar atividades laborais, e a necessidade de receber cuidados especiais.

Escores de 80 a 100 pontos significam que o paciente possui capacidade para desempenhar atividades da vida diária e trabalhar sem necessidade de cuidados específicos; escores de 50 a 70 pontos significam incapacidade do indivíduo para trabalhar, porém é capaz de ficar em casa, tendo necessidade variável de assistência; escores 0 a 40 pontos predizem incapacidade para auto-cuidado e indicam que o paciente requer o equivalente a cuidado institucional ou hospitalar, bem como progressão rápida da doença.

4. **MD Anderson SymptomInventory(MDASI-core)**⁷¹(Anexo C): elaborado com a finalidade de avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer, por meio da intensidade do sintomas relatadas pelo paciente e do impacto desses sintomas nas atividades de vida (Quadro 2). Nesta pesquisa foi preenchido pela pesquisadora. Aversão final do MDASI-Core contém 19 itens, divididos em duas subescalas, uma que avalia a intensidade dos sintomas (13 itens) e a outra que avalia a interferência dos sintomas na vida do indivíduo (6 itens). As avaliações referem-se às últimas 24 horas^{72,73}.

| Finalidade | Componentes do MDASI-core | Número de itens |
|---|---|------------------------|
| Avaliar a presença e a gravidade dos sintomas | Dor, fadiga, enjoos, problemas de sono, preocupações, falta de ar, dificuldade de lembrar das coisas, falta de apetite, sonolência, sensação de boca seca, tristeza, vômitos e dormência ou formigamentos | 13 |
| Avaliar a interferência/impacto dos sintomas | Atividades da vida diária, humor, trabalho, habilidade para caminhar, relacionamentos e aproveitamento da vida | 06 |

Quadro 2 – MDAnderson SymptomInventory.

É um instrumento de fácil entendimento e de auto relato, cuja duração média de preenchimento é de cinco minutos, aproximadamente. Cada item é respondido em uma escala tipo Likert de 0-10, sendo que zero corresponde à ausência do sintoma e dez à pior intensidade e/ou impacto que o paciente possa imaginar⁷⁴.

Os escores das subescalas são determinados por meio de médias aritméticas. Os escores mais altos obtidos na escala de sintomas refletem uma maior intensidade de sintomas percebidos, e os escores mais altos na escala de interferência apontam para o maior impacto dos sintomas em determinada atividade da vida do paciente.

Em sua validação para o uso em pacientes brasileiros, verificaram-se propriedades psicométricas adequadas, com boa confiabilidade evidenciada pelo alfa de Cronbach de 0,857 para o MDASI geral, 0,784 para sintomas e 0,794 para interferências⁷².

Vale ressaltar que o termo cansaço ao invés de fadiga foi utilizado nesta pesquisa, por ter sido o termo utilizado na validação do instrumento.

5. Escala Visual Análoga de Sono (EVA-Sono) (Anexo D): neste estudo, foi empregada para obter a avaliação subjetiva da qualidade do sono nas 24h precedentes, permitindo uma estimativa diária de acordo com três dimensões, também chamadas de subescalas: Distúrbio, Efetividade e Suplementação.

A escala é composta por 16 itens, sendo 15 itens de auto relato e um item resultante da soma dos dois primeiros. Nesta pesquisa foi preenchido pelo paciente, o

qual traçou uma linha perpendicular a uma linha reta de 100mm. A linha estava previamente dividida de cinco em cinco mm, cujo extremos possuíam situações de reflexão para o paciente, as quais deveriam ser analisadas antes de se fazer o traço perpendicular a linha reta⁷⁸. Após a realização do traço pelo participante, a mensuração da medida foi realizada utilizando-se uma régua.

Para a realização do cálculo das escalas deve-se considerar uma variação possível de 0 a 700 na subescala de Distúrbio, que é composta por sete itens; uma variação possível de 0 a 600, na subescala de Efetividade, com cinco itens (um dos quais consiste na somatória de dois itens já respondidos); e por fim, variação possível de 0 a 400 para a subescala de Suplementação do sono, composta por quatro itens. Os valores de cada escala devem ser considerados separadamente para a análise, de forma que quanto maior o valor obtido nas Escalas de Distúrbio e Suplementação, pior é a qualidade do sono e quanto maior a pontuação na Escala de Efetividade, melhor é a qualidade do sono.

A proposta inicial desta pesquisa incluía a análise da variabilidade da qualidade do sono avaliada pela EVA-Sono nos sete dias anteriores a cada sessão de QT, porém não houve adesão pelos participantes da pesquisa. Estes levaram os impressos para serem preenchidos em suas residências, porém retornavam sem ter realizado o preenchimento. Diante disso, optou-se pelo preenchimento da EVA-Sono pelos participantes apenas nas quatro sessões de QT.

A escala, subescalas e características e questões que as compõem estão descritas no Quadro 3.

A EVA-Sono foi traduzida e validada a partir do original em inglês *Verran and Snyder-Halpern Sleep Scale*⁷⁵ para o uso no Brasil⁷⁶ com boa confiabilidade, variando o alfa de Cronbach de 0,72 a 0,80. Suas propriedades psicométricas já foram testadas em pacientes ambulatoriais e hospitalizados⁷⁷. Um estudo realizado com pacientes ambulatoriais em hemodiálise obteve valor de alfa de Cronbach de 0,88 (escala de Distúrbios), 0,74 (escala de Efetividade) e 0,75 (escala de Suplementação), para cada uma das escalas que compõe o instrumento⁷⁸.

| Escalas e Características | | Questões |
|---|--|----------|
| Subescala de Distúrbio | | |
| Característica de fragmentação | | |
| Despertaresdurante o sono | | 9 |
| Tempo acordado depois do início do sono | | 1 |
| Movimentodurante o sono | | 11 |
| Profundidade do sono | | 7 |
| Qualidade do distúrbio | | 8 |
| Características de latência | | |
| Latência do sono | | 6 |
| Qualidade da latência | | 10 |
| Subescala de Efetividade | | |
| Características de qualidade | | |
| Descanso apósacordar | | 12 |
| Qualidadesubjetiva do sono | | 14 |
| Avaliação da suficiência do sono | | 15 |
| Características de duração | | |
| Tempo total dormido | | 2 |
| Período total do sono | | 1+2 |
| Subescala de Suplementação | | |
| Tempo de sono durante o dia | | 3 |
| Cochilos de manhã | | 4 |
| Cochilos a tarde | | 5 |
| Tempo para levantar após despertar | | 13 |

Quadro 3 -Características da Escala Visual Análoga de Sono e questões que as compõem.

Fonte: Bergamasco EC, Cruz DALM. Adaptação da Visual Analog Sleep Scale para a língua portuguesa. Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]. 2007.15(5):998-1004.

Nesta pesquisa a qualidade do sono foi estimada por meio da pontuação final obtida no PSQI-BR, a qual corresponde à soma dos escores dos sete componentes do instrumento, bem como pela média dos valores atribuídos a cada uma das dimensões que compõem a EVA-Sono.

A distribuição dos instrumentos de coleta dos dados de acordo com os períodos T0, T1, T2 e T3 estão descritas a seguir:

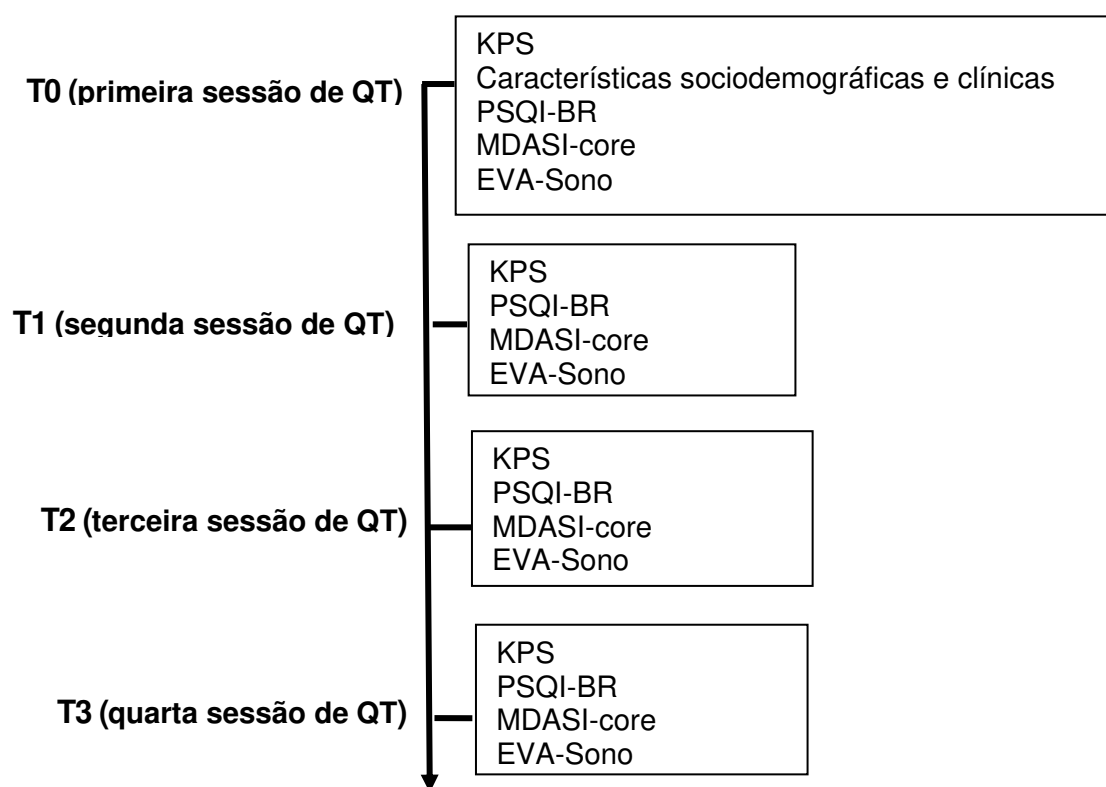


Figura 2: Fluxograma da coleta de dados da pesquisa. Campinas, 2015.

Legenda: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), MD Anderson SymptomInventory (MDASI-core), Escala Visual Análoga - Sono (EVA-Sono).

4.5 Análise dos dados

A descrição das variáveis qualitativas foi feita por meio do cálculo de frequências e porcentagens e, para as variáveis quantitativas, foram calculadas as médias, desvios-padrão, medianas e valores mínimos e máximos.

Foi realizada a verificação da aderência dos dados à curva de distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, de modo que para os que tiveram sua distribuição normal foram realizados testes paramétricos, e para os que não tiveram sua distribuição normal, testes não-paramétricos.

Para as comparações entre as sessões com relação aos escores dos instrumentos avaliados foi aplicado o teste de Friedman⁷⁹ seguido do pós-teste de Dunn-Bonferroni.

A análise com o objetivo de comparar as sessões com relação à qualidade do sono segundo o PSQI-BR foi realizada por meio de um modelo *Generalized Estimating Equations*-GEE. Essa classe de modelos representa uma extensão dos modelos lineares generalizados (GLM) e pode ser utilizada para os casos em que a variável é contínua, ordinal, dicotômica, entre outros. Uma vantagem com relação aos modelos tradicionais é que este modelo permite trabalhar com dados correlacionados (por exemplo, tempo-dependentes). Comparado com os modelos utilizados para analisar dados contínuos longitudinais, os modelos GEE tem como vantagem o fato de permitir analisar dados cuja distribuição não é normal, uma vez que possuem pressupostos menos rígidos com relação à distribuição dos dados. Nos

resultados, são apresentadas as estimativas obtidas de *OddsRatio*(O.R.) ou razão de chances, assim como os respectivos intervalos de confiança e p-valores⁸⁰.

As correlações entre os escores dos instrumentos foram estimadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman⁷⁹, que é um teste não paramétrico cujos resultados variam de -1 a 1. Valores negativos indicam relação negativa ou inversa entre as variáveis e valores positivos, uma relação positiva entre elas. A proximidade dos valores obtidos a 1 ou -1 indicam a magnitude da correlação, de forma que valores próximos a zero indicam ausência de correlação. Cohen (1988)⁸¹ sugere a seguinte classificação do coeficiente de correlação: fraca, de 0,1 a 0,29; moderada, de 0,30 a 0,49; forte, quando maior ou igual a 0,50. Uma vez que as correlações foram estimadas em cada uma das quatro sessões, o nível de significância foi ajustado segundo a correção de Bonferroni⁸². O nível de significância adotado nestas análises foi de 1,25% ($p < 0,0125$).

As comparações entre os grupos de indivíduos com boa e má qualidade do sono com relação aos escores dos domínios do instrumento MDASI, em cada uma das sessões, foram realizadas por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney⁷⁹. Nestas análises, o nível de significância adotado também foi igual a 1,25%.

Para a identificação dos *clusters* de sintomas ao longo do tempo, foi realizada análise fatorial exploratória⁶³. Esta técnica foi aplicada com a finalidade de identificar as inter-relações entre os itens que compõem o instrumento MDASI. Na análise fatorial, foram utilizados o método de componentes principais para extração de fatores e o método Varimax de rotação.

Inicialmente, com intuito de verificar o ajuste dos dados à análise fatorial, foi calculado o índice Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e aplicado o teste de esfericidade de Bartlett. Marôco (2010)⁸³ define que valores de $KMO \leq 0,50$ são considerados inaceitáveis; $> 0,50$ e $\leq 0,60$ são ruins, mas ainda aceitáveis; $> 0,60$ e $\leq 0,70$ são medíocres; $> 0,70$ e $\leq 0,80$ são médios; $> 0,80$ e $\leq 0,90$ são bons e $> 0,90$ são excelentes. O teste de esfericidade de Bartlett tem como hipótese nula que a matriz de correlação é uma matriz identidade, isto é, não existe correlação entre os itens avaliados.

Para definir o número de fatores extraídos foram observados os fatores que apresentaram autovalores maiores do que 1,0⁶³. As cargas fatoriais representam a correlação dos itens com os fatores e Hair et al. (2009) define que valores de 0,30 a 0,40 são considerados mínimos; cargas fatoriais entre 0,50 e 0,70 são significantes e cargas fatoriais maiores que 0,70 são indicativas de uma estrutura bem definida.

Para as análises foram utilizados os *softwares* estatísticos SAS versão 9.4 e SPSS versão 22.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas sob o parecer nº 922.982 (Anexo E). O TCLE encontra-se de acordo com o preconizado na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde⁸⁴, relativa às Diretrizes Éticas e Normas Regulamentadoras de

Pesquisa em Seres Humanos. A autorização para coleta de dados foi previamente concedida pela Instituição.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) foi elaborado com informações sobre os objetivos e finalidades da pesquisa, bem como as garantias para o participante no que se refere ao acesso a qualquer momento às informações, esclarecimento de possíveis dúvidas, liberdade de se negar a participar da pesquisa e de retirar seu consentimento a qualquer tempo sem qualquer prejuízo ou sanção, confidencialidade das informações fornecidas. Além disso, são descritos riscos e benefícios relacionados à pesquisa e o direito ao acesso aos resultados da pesquisa a qualquer momento. O TCLE foi assinado pelo participante antes do início da primeira sessão de coleta de dados, em duas vias, uma das quais foi entregue ao participante e a outra, guardada pelo pesquisador.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização sociodemográfica e clínica

Foram recrutados 127 participantes, porém permaneceram 120, pois sete foram descontinuados em virtude de óbito. Na amostra predominaram indivíduos do sexo feminino, com companheiro e que professavam uma religião. O tipo de câncer com maior prevalência entre os participantes foi o câncer de mama, seguido pelo de cólon e reto; a maioria encontrava-se em estadiamento III e realizava ciclos de quimioterapia antineoplásica de 21 dias. A maior parte das pessoas não apresentava comorbidades e não fazia uso de medicamentos para dormir (Tabela 1).

A média de idade dos participantes foi de 58,5 anos (DP = 12,3), com mediana de 57,0 anos e variação de 26,0 a 83,0 anos. O tempo de diagnóstico de câncer variou de 1,0 mês a 16,0 anos, com média de 21,6 meses (DP = 31,1), e menos de um ano para 80 pacientes (66,7%), sendo que destes, 45 (56,3%) estavam em estadiamento III.

5.2 Caracterização do sono e dos sintomas

Os participantes, em sua maioria, apresentaram qualidade subjetiva do sono boa ou muito boa, latência para o sono menor ou igual a 15 minutos, duração do sono maior que 7 horas, e eficiência habitual do sono superior ou igual a 85%. Os transtornos do sono estavam presentes menos de uma vez por semana, o uso de medicamentos para dormir não foi relatado pela maioria, e a sonolência diurna estava presente de 3 ou mais vezes por semana. A caracterização do sono avaliada pelo PSQI-BR está descrita na Tabela 2.

Tabela 1 – Distribuição dos dados sociodemográficos e clínicos dos participantes da pesquisa (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Dados sociodemográficos e clínicos | n | % |
|---|----------|----------|
| Sexo | | |
| Feminino | 71 | 59,1 |
| Masculino | 49 | 41,2 |
| Estado Civil | | |
| Com companheiro | 74 | 61,6 |
| Sem companheiro | 46 | 38,3 |
| Religião | | |
| Com religião | 120 | 100 |
| Estadiamento do tumor | | |
| II | 35 | 29,2 |
| III | 76 | 63,3 |
| IV | 9 | 7,5 |
| Localização | | |
| Mama | 35 | 29,2 |
| Cólon e reto | 25 | 20,8 |
| Cabeça e pescoço | 13 | 10,8 |
| Próstata | 12 | 10,0 |
| Pulmão | 11 | 9,2 |
| Linfoma | 6 | 5,0 |
| Outros | 18 | 15,0 |
| Intervalo do ciclo | | |
| 21 dias | 74 | 61,7 |
| 28 dias | 46 | 38,3 |
| Comorbidades | | |
| Nenhuma | 74 | 61,7 |
| Hipertensão arterial (HAS) | 32 | 26,7 |
| Diabetes mellitus (DM) | 3 | 2,5 |
| HAS e DM | 11 | 9,2 |
| Uso de medicamentos para dormir | | |
| Sim | 17 | 14,2 |
| Não | 103 | 85,8 |

Tabela 2 - Distribuição das respostas referentes aos componentes do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Componentes do PSQI-BR e respectivas categorias | Quimioterapia | | | | | | | |
|---|---------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | 1ª Sessão | | 2ª Sessão | | 3ª Sessão | | 4ª Sessão | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Qualidade subjetiva do sono | | | | | | | | |
| Muito boa | 6 | 5,0 | 2 | 1,7 | 1 | 0,8 | 3 | 2,5 |
| Boa | 65 | 54,2 | 65 | 54,2 | 68 | 56,7 | 71 | 59,2 |
| Ruim | 28 | 23,3 | 28 | 23,3 | 26 | 21,7 | 23 | 19,2 |
| Muito ruim | 21 | 17,5 | 25 | 20,8 | 25 | 20,8 | 23 | 19,2 |
| Latência para o sono | | | | | | | | |
| Menor ou igual a 15 minutos | 62 | 51,7 | 62 | 51,7 | 65 | 54,2 | 65 | 54,2 |
| 16 a 30 minutos | 5 | 4,2 | 6 | 5,0 | 4 | 3,3 | 6 | 5,0 |
| 31 a 60 minutos | 43 | 35,8 | 41 | 34,2 | 40 | 33,3 | 39 | 32,5 |
| Maior que 60 minutos | 10 | 8,3 | 11 | 9,2 | 11 | 9,2 | 10 | 8,3 |
| Duração do sono | | | | | | | | |
| Maior que 7 horas | 81 | 67,5 | 77 | 64,2 | 83 | 69,2 | 87 | 72,5 |
| 6 a 7 horas | 27 | 22,5 | 31 | 25,8 | 26 | 21,7 | 23 | 19,2 |
| 5 a menos que 6 horas | 7 | 5,8 | 5 | 4,2 | 6 | 5,0 | 6 | 5,0 |
| Menor que 5 horas | 5 | 4,2 | 7 | 5,8 | 5 | 4,2 | 4 | 3,3 |
| Eficiência habitual do sono | | | | | | | | |
| Superior ou igual a 85 % | 56 | 46,7 | 54 | 45,0 | 56 | 46,6 | 57 | 47,5 |
| 75 a 84 % | 41 | 2,5 | 39 | 32,5 | 39 | 32,5 | 40 | 33,3 |
| 65 a 74 % | 18 | 15 | 20 | 16,6 | 17 | 14,2 | 16 | 13,3 |
| Inferior a 65 % | 05 | 4,2 | 07 | 5,8 | 08 | 6,6 | 07 | 5,8 |
| Transtornos do sono | | | | | | | | |
| Nenhuma vez | 4 | 3,3 | 2 | 1,7 | 2 | 1,7 | 3 | 2,5 |
| Menos de 1 vez/semana | 76 | 63,3 | 85 | 70,8 | 91 | 75,8 | 94 | 78,3 |
| 1 a 2 vezes/semana | 38 | 31,7 | 33 | 27,5 | 27 | 22,5 | 23 | 19,2 |
| 3 ou mais vezes/semana | 2 | 1,7 | - | - | - | - | - | - |
| Medicações para dormir | | | | | | | | |
| Nenhuma vez | 96 | 80,0 | 96 | 80,0 | 97 | 80,8 | 98 | 81,7 |
| Menos de 1 vez/semana | 1 | 0,8 | 1 | 0,8 | 1 | 0,8 | 1 | 0,8 |
| 1 a 2 vezes/semana | 2 | 1,7 | - | - | - | - | - | - |
| 3 ou mais vezes/semana | 21 | 17,5 | 23 | 19,2 | 22 | 18,3 | 21 | 17,5 |
| Sonolência diurna | | | | | | | | |
| Nenhuma vez | 29 | 24,2 | 27 | 22,5 | 27 | 22,5 | 31 | 25,8 |
| Menos de 1 vez/semana | 10 | 8,3 | 8 | 6,7 | 6 | 5,0 | 7 | 5,8 |
| 1 a 2 vezes/semana | 17 | 14,2 | 10 | 8,3 | 12 | 10,0 | 6 | 5,0 |
| 3 ou mais vezes/semana | 64 | 53,3 | 75 | 62,5 | 75 | 62,5 | 76 | 63,3 |

A qualidade do sono, estimada pelos participantes por meio do escore global do PSQI-BR, foi ruim para mais de 70% deles em T0 (primeira sessão de QT) e se manteve assim até quarta sessão de QT analisada. A distribuição da qualidade sono entre os participantes em cada sessão de QT está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição da qualidade do sono estimada pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) de acordo com a sessão de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Qualidade do sono | Sessões de quimioterapia antineoplásica | | | | | | | |
|-------------------|---|------|-----------|------|-----------|----|-----------|------|
| | 1ª Sessão | | 2ª Sessão | | 3ª Sessão | | 4ª Sessão | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Boa | 33 | 27,5 | 27 | 22,5 | 30 | 25 | 34 | 28,3 |
| Má | 87 | 72,5 | 93 | 77,5 | 90 | 75 | 86 | 71,7 |

A estimativa da chance de apresentar sono de má qualidade ao longo de cada sessão de QT antineoplásica não se mostrou com significância estatística.

A duração do sono entre os maus dormidores teve em média 7,8 horas, desvio-padrão de 1,8 e mediana de 7,9 horas; e entre os bons dormidores a duração do sono teve em média 8,7 horas, desvio-padrão de 1,6 e mediana de 8,5.

A média da duração do sono em cada sessão, entre bons e maus dormidores, se manteve entre 7,9 horas a 8,1 horas, as horas despendidas no leito se mantiveram ao longo das sessões variando de 9,7 horas a 10 horas, e a eficiência habitual do sono se manteve acima de 80% nas quatro sessões analisadas (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise descritiva do número de horas despendidas no leito, eficiência e duração do sono, de acordo com o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), em cada sessão de quimioterapia antineoplásica(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Variável | Sessão de Quimioterapia | Média | DP | Mediana | Mínimo | Máximo |
|--|-------------------------|-------|------|---------|--------|--------|
| Duração do sono (horas decimais) | 1ª | 7,9 | 1,8 | 8,0 | 3,0 | 12,0 |
| | 2ª | 7,9 | 2,0 | 8,0 | 3,0 | 13,0 |
| | 3ª | 8,0 | 1,9 | 8,0 | 2,0 | 13,0 |
| | 4ª | 8,1 | 1,9 | 8,0 | 3,0 | 13,0 |
| Horas despendidas no leito (horas decimais) | 1ª | 9,7 | 2,4 | 10,0 | 3,5 | 15,0 |
| | 2ª | 9,8 | 2,3 | 10,0 | 4,0 | 15,5 |
| | 3ª | 9,8 | 2,3 | 10,0 | 2,0 | 15,5 |
| | 4ª | 10,0 | 2,2 | 10,0 | 4,0 | 15,5 |
| Eficiência habitual do sono (porcentagem) | 1ª | 83,6 | 11,6 | 83,0 | 38,0 | 100 |
| | 2ª | 82,3 | 12,8 | 83,0 | 38,0 | 100 |
| | 3ª | 82,6 | 12,7 | 83,0 | 38,0 | 100 |
| | 4ª | 82,7 | 12,3 | 83,0 | 38,0 | 100 |

A prevalência dos sintomas de preocupação e tristeza se manteve elevada e estável ao longo das sessões de QT, enquanto que os sintomas de enjoo e vômitos tiveram aumento, e o restante dos sintomas, redução da prevalência (Tabela 5).

Tabela 5 –Distribuição da prevalência dos sintomas em cada sessão de QT, de acordo com o escore do MDASI-core.Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Sintomas | Prevalência | | | |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1ª sessão(%) | 2ª sessão(%) | 3ª sessão(%) | 4ª sessão(%) |
| Preocupação | 96,7 | 97,5 | 96,7 | 95,8 |
| Tristeza | 96,7 | 97,5 | 97,5 | 97,5 |
| Dor | 67,5 | 53,3 | 53,3 | 45,0 |
| Cansaço | 65,8 | 60,0 | 55,8 | 52,5 |
| Sonolência | 65,8 | 71,7 | 66,7 | 62,5 |
| Sono | 59,2 | 56,7 | 54,2 | 50,0 |
| Dificuldade de lembrar | 54,2 | 45,8 | 41,7 | 40,0 |
| Boca seca | 50,8 | 51,7 | 46,7 | 44,2 |
| Falta de Appetite | 48,3 | 45,8 | 44,2 | 40,0 |
| Falta de ar | 29,2 | 20,8 | 20,0 | 14,2 |
| Dormência | 34,2 | 30,0 | 29,2 | 27,5 |
| Enjoo | 27,5 | 46,7 | 41,7 | 40,0 |
| Vômito | 10,8 | 20,0 | 20,0 | 20,0 |

A intensidade dos sintomas de dor, enjoo, preocupação, falta de ar, dificuldade de lembrar das coisas, sonolência e a tristeza apresentaram diferença estatística significativa entre as quatro sessões de QT. A dor, a falta de ar e a sonolência diminuíram ao longo das sessões analisadas, a preocupação e a tristeza se mantiveram elevadas e relatos de enjoo aumentaram (Tabela 6).

Tabela 6 –Distribuição da média e desvio-padrão da intensidade dos sintomas em cada sessão de QT.Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Sintomas | 1ª sessão | | | 2ª sessão | | | 3ª sessão | | | 4ª sessão | | | p-valor* |
|-------------------------------|-----------|-----|-----|-----------|------|-----|-----------|-----|-----|-----------|------|-----|-------------------|
| | Média | DP | Med | Média | DP | Med | Média | DP | Med | Média | DP | Med | |
| Dor | 4,3 | 3,8 | 4 | 3,4 | 3,8 | 1 | 3,0 | 3,6 | 2 | 2,5 | 3,4 | 0 | <0,0001 |
| Cansaço | 3,9 | 3,6 | 3 | 3,5 | 3,7 | 3 | 3,3 | 3,5 | 2 | 3,0 | 3,4 | 2 | 0,0599 |
| Enjoo | 1,5 | 2,8 | 0 | 2,6 | 3,4 | 0 | 2,4 | 3,5 | 0 | 2,2 | 3,3 | 0 | 0,0001 |
| Sono | 4,1 | 4,0 | 3,5 | 4,1 | 4,2 | 3 | 3,7 | 4,0 | 2,5 | 3,5 | 4,1 | 0 | 0,2123 |
| Preocupação | 8,6 | 2,0 | 9 | 8,7 | 1,9 | 9 | 8,4 | 2,0 | 9 | 8,1 | 2,3 | 9 | <0,0001 |
| Falta de ar | 1,6 | 2,8 | 0 | 1,1 | 2,5 | 0 | 1,0 | 2,4 | 0 | 0,7 | 2,1 | 0 | <0,0001 |
| Dificuldade de lembrar | 2,7 | 3,3 | 2 | 2,2 | 3,0 | 0 | 2,0 | 3,0 | 0 | 2,0 | 3,1 | 0 | <0,0001 |
| Falta de Appetite | 3,2 | 3,9 | 0 | 3,3 | 4,0 | 0 | 3,1 | 3,9 | 0 | 2,7 | 3,7 | 0 | 0,2693 |
| Sonolência | 3,9 | 3,5 | 4 | 4,1 | 3,6 | 4 | 3,9 | 3,6 | 3 | 3,7 | 3,6 | 3 | 0,0194 |
| Boca seca | 2,9 | 3,6 | 0,5 | 2,7 | 3,5 | 1 | 2,5 | 3,5 | 0 | 2,3 | 3,3 | 0 | 0,1899 |
| Tristeza | 8,5 | 2,1 | 9 | 8,6 | 1,9 | 9 | 8,4 | 2,0 | 9 | 8,1 | 2,2 | 9 | 0,0024 |
| Vômito | 0,5 | 1,9 | 0 | 1,2 | 2,7 | 0 | 1,2 | 2,8 | 0 | 1,2 | 2,8 | 0 | 0,0889 |
| Dormência | 2,09 | 3,4 | 0 | 1,63 | 2,97 | 0 | 1,63 | 3 | 0 | 1,56 | 2,94 | 0 | 0,0685 |

DP = Desvio-padrão, *p-valor <0,05, Teste de Friedman; Med = mediana.

Houve diferença estatística significativa na interferência dos sintomas sobre a atividade geral, humor, trabalho, relacionamento e habilidade para caminhar, entre as quatro sessões de QT, o que não foi verificado para o prazer de viver. A interferência dos sintomas nas variáveis citadas teve valores elevados, com exceção da habilidade para caminhar (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição da média e desvio-padrão da interferência dos sintomas na vida cotidiana, em cada sessão de QT, de acordo com o escore do MDASI-core. Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Impacto dos Sintomas | 1ª sessão | | | 2ª sessão | | | 3ª sessão | | | 4ª sessão | | | p-valor* |
|------------------------|-----------|------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|-------------------|
| | Média | DP | Med | Média | DP | Med | Média | DP | Med | Média | DP | Med | |
| Atividade Geral | 8,53 | 2,05 | 9 | 8,68 | 1,72 | 9 | 8,58 | 1,92 | 9 | 8,31 | 2,04 | 9 | 0,0269 |
| Humor | 8,68 | 1,48 | 9 | 8,62 | 1,27 | 9 | 8,33 | 1,82 | 9 | 8,04 | 1,95 | 9 | 0,0002 |
| Trabalho | 8,64 | 1,79 | 9 | 8,86 | 1,20 | 9 | 8,75 | 1,34 | 9 | 8,31 | 2,07 | 9 | 0,0332 |
| Relacionamento | 8,43 | 2,26 | 9 | 8,43 | 1,99 | 9 | 8,36 | 1,99 | 9 | 7,98 | 2,23 | 9 | 0,0041 |
| Caminhar | 3,57 | 4,10 | 0 | 3,43 | 4,05 | 0 | 2,97 | 3,99 | 0 | 2,77 | 3,84 | 0 | <0,0001 |
| Prazer de viver | 8,73 | 2,01 | 9 | 8,94 | 0,98 | 9 | 8,83 | 1,36 | 9 | 8,63 | 1,68 | 9 | 0,1281 |

DP = Desvio-padrão, *p-valor <0,05, Teste de Friedman; Med = mediana.

5.3 Sono

A intensidade dos sintomas apresentou correlação significativa, de magnitude moderada e forte, com os escores do PSQI-BR e com as escalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação da EVA-Sono, em todas as sessões da QT. Houve correlação positiva com as Escalas de Distúrbio e Suplementação, e correlação negativa com a escala de Efetividade(Tabela 8).

Tabela 8 – Análise de correlação entre os escores dos domínios do MD Anderson Symptom Inventory (MDASI); escores das subescalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e escores do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| 1ª Sessão de Quimioterapia antineoplásica | | |
|--|------------------------------|---------------------------------|
| | MDASI Intensidade | MDASI Interferências |
| PSQI-BR escore | 0,4221* | 0,1439 |
| Distúrbio: EVA-Sono | 0,3798* | 0,1644 |
| Efetividade: EVA-Sono | -0,3877* | -0,2349* |
| Suplementação: EVA-Sono | 0,3711* | 0,2129 |
| 2ª Sessão de Quimioterapia antineoplásica | | |
| | MDASI intensidade | MDASI interferências |
| PSQI-BR escore | 0,4556* | 0,1878 |
| Distúrbio: EVA-Sono | 0,4875* | 0,2356* |
| Efetividade: EVA-Sono | -0,5381* | -0,2772* |
| Suplementação: EVA-Sono | 0,4110* | 0,3121* |
| 3ª Sessão de Quimioterapia antineoplásica | | |
| | MDASI intensidade | MDASI interferências |
| PSQI-BR escore | 0,5156* | 0,1635 |
| Distúrbio: EVA-Sono | 0,4364* | 0,1777 |
| Efetividade: EVA-Sono | -0,4180* | -0,2059 |
| Suplementação: EVA-Sono | 0,2461* | 0,3122* |
| 4ª Sessão de Quimioterapia antineoplásica | | |
| | MDASI intensidade | MDASI interferências |
| PSQI-BR escore | 0,5297* | 0,2777* |
| Distúrbio: EVA-Sono | 0,3470* | 0,2453* |
| Efetividade: EVA-Sono | -0,4114* | -0,3063* |
| Suplementação: EVA-Sono | 0,2594* | 0,1589 |

* p-valor <0,0125, pós correção de Bonferroni, ao teste de Correlação de Postos de Spearman, indicando significância estatística.

A variabilidade da avaliação do sono, estimada pelo desvio-padrão nos valores das escalas da EVA-Sono, apresentou correlação estatisticamente significativa com a intensidade dos sintomas, embora de fraca magnitude, para as escalas de Efetividade e de Suplementação. Portanto, quanto maior a intensidade dos sintomas, maior a variabilidade de suplementação do sono, e de sua efetividade (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição da variabilidade dos escores das subescalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e a intensidade média dos sintomas, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil.

| Variabilidade entre as sessões de Quimioterapia | Intensidade dos sintomas | |
|--|--------------------------|---------------|
| | Coefficiente de Spearman | p-valor* |
| Distúrbio: EVA-Sono | 0,1199 | 0,1922 |
| Efetividade: EVA-Sono | 0,2152 | 0,0182 |
| Suplementação: EVA-Sono | 0,2473 | 0,0065 |

* p-valor <0,05 ao teste de Correlação de Postos de Spearman

5.4 Sintomas

O *cluster* formado pelos sintomas ‘problemas de sono, preocupação e tristeza’ mostrou-se estável a partir da segunda sessão, seguido pelo *cluster* ‘enjoo e vômitos’. (Quadro 4).

Ao longo das sessões de QT os sintomas de agruparam de forma a compor cluster orgânicos funcionais, emocionais e sono, e gastrointestinais. O sono de mostrou relacionado ao longo das sessões mais com variáveis emocionais, do que físicas (Quadro 5).

| Clusters de sintomas | Sessão de quimioterapia antineoplásica | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|
| | 1ª (n=87) | 2ª(n=93) | 3ª(n=90) | 4ª(n=86) |
| 1 | Boca seca Dor Dormência | Vômitos Enjoo | Dor Falta de ar Dificuldade de lembrar | Problemas do sono Preocupações Tristeza |
| 2 | Cansaço Falta de ar Sonolência | Problemas do sono Preocupações Tristeza | Problemas do sono Preocupações Tristeza | Enjoo Falta de apetite Dormência |
| 3 | Vômitos Enjoo | Sonolência Dificuldade de lembrar Cansaço | Boca seca Falta de apetite Dormência | Dor Cansaço Falta de ar |
| 4 | Problemas do sono Dificuldade de lembrar Tristeza | Dor Dormência | Cansaço Enjoo | Dificuldade de lembrar Sonolência Boca seca |

Quadro 4 –*Clusters* de sintomas segundo a intensidade, identificados em cada uma das sessões de quimioterapia antineoplásica, entre os pacientes com má qualidade do sono. Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Clusters de sintomas | | |
|--|--|--------------------------|
| Orgânicos e funcionais | Emocionais e sono | Gastrointestinais |
| Dor Cansaço Falta de ar Dificuldade de lembrar das coisas Boca seca Dormência | Problemas do sono Preocupação Tristeza | Náusea Vômitos |

Quadro 5 –*Clusters* de sintomas segundo a média da intensidade, identificado ao longo das sessões de quimioterapia antineoplásica, por análise fatorial exploratória, entre os pacientes com má qualidade do sono. Taubaté, SP, Brasil, 2016.

5.5 Correlações da variabilidade e comparações

A variabilidade da subescala de Distúrbio da EVA-Sono, obtida pelos valores de desvio-padrão, não apresentou correlação significativa com a intensidade média dos sintomas, enquanto que a variabilidade das subescalas de Efetividade e de Suplementação apresentaram correlação significativa com a intensidade dos sintomas, respectivamente: dor, cansaço, boca seca e vômito; cansaço, dificuldade de lembrar e falta de apetite (Tabela 10).

Tabela 10 – Correlação entre a variabilidade dos escores das subescalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e a intensidade média de cada sintoma, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Intensidade dos sintomas | Variabilidade entre as sessões de Quimioterapia | | |
|---------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------------|
| | Distúrbio: EVA-Sono | Efetividade: EVA-Sono | Suplementação: EVA-Sono |
| Dor | ,144 | ,235* | ,202 |
| Cansaço | ,180 | ,284* | ,273* |
| Enjoo | ,108 | ,221 | ,177 |
| Sono | ,104 | ,145 | ,057 |
| Preocupação | -,133 | -,128 | -,074 |
| Falta de ar | ,042 | ,067 | ,176 |
| Dificuldade em lembrar | ,107 | ,066 | ,368* |
| Falta de apetite | ,092 | ,141 | ,285* |
| Sonolência | -,037 | ,043 | ,119 |
| Boca seca | ,184 | ,247* | ,226 |
| Tristeza | -,173 | -,139 | -,061 |
| Vômito | ,188 | ,319* | ,140 |
| Dormência | ,101 | ,157 | ,128 |

* p-valor <0,0125, pós correção de Bonferroni, ao teste de Correlação de Postos de Spearman, indicando significância estatística.

Verificou-se houve correlação negativa significativa, moderada e fraca, respectivamente, da variabilidade da subescala de Distúrbios e da subescala de Efetividade com o impacto dos sintomas na atividade geral (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição da variabilidade dos escores das subescalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação da Escala Visual Análoga de Sono (EVA - Sono) e a interferência dos sintomas no cotidiano, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Impacto dos sintomas | Variabilidade entre as sessões de Quimioterapia | | |
|------------------------|---|--------------------------|----------------------------|
| | Distúrbios: EVA-Sono | Efetividade: EVA-Sono | Suplementação: EVA-Sono |
| Atividade geral | -,323* | -,285* | -0,245 |
| Humor | -0,149 | -0,073 | 0,032 |
| Trabalho | -0,115 | -0,052 | -0,065 |
| Relacionamento | -0,072 | -,033 | 0,009 |
| Caminhar | 0,101 | 0,118 | 0,159 |

* p-valor <0,0125, pós correção de Bonferroni, ao teste de Correlação de Postos de Spearman, indicando significância estatística.

O escore médio do PSQI-BR apresentou correlação significativa, moderada, com a intensidade da sonolência, em todas as sessões de QT; verificou-se também correlação significativa com a intensidade dos sintomas de preocupação e de boca seca, a partir da segunda sessão de QT. Os sintomas de dor, cansaço, falta de ar, falta de apetite, tristeza, vômito e dormência tiveram correlação significativa com o escore médio do PSQI-BR em uma ou duas sessões de QT. Todas as correlações foram positivas, ou seja, quanto maior o escore do PSQI-BR, mais elevada a intensidade dos sintomas (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição dos escores do PSQI-BR e a intensidade dos sintomas, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Intensidade dos sintomas | Escore médio do PSQI-BR | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | PSQI-BR 1 ^a sessão | PSQI-BR 2 ^a sessão | PSQI-BR 3 ^a sessão | PSQI-BR 4 ^a sessão |
| Dor | ,339* | ,230 | ,138 | 0,166 |
| Cansaço | ,189 | ,192 | ,290* | ,309* |
| Enjoo | ,069 | ,059 | ,106 | ,145 |
| Preocupação | ,235 | ,239* | ,257* | ,257* |
| Falta de ar | ,228 | ,208 | ,266* | ,264* |
| Dificuldade em lembrar | ,086 | ,049 | ,019 | ,104 |
| Falta de apetite | ,166 | ,142 | ,137 | ,235* |
| Sonolência | ,484* | ,380* | ,377* | ,403* |
| Boca seca | ,185 | ,241* | ,321* | ,275* |
| Tristeza | ,076 | ,229 | ,375* | ,233 |
| Vômito | ,068 | ,165 | ,127 | ,275* |
| Dormência | ,113 | ,187 | ,225 | ,290* |

* p-valor <0,0125, pós correção de Bonferroni, ao teste de Correlação de Postos de Spearman, indicando significância estatística.

Os escores médios do PSQI-BR tiveram correlação positiva, significativa, com o impacto dos sintomas no relacionamento, a partir da segunda sessão de QT. O impacto dos sintomas nas demais atividades apresentou correlação significativa com os escores médios do PSQI em pelo menos uma das quatro sessões de QT estudadas (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos escores do PSQI-BR e a interferência dos sintomas no cotidiano, nas quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Impacto dos sintomas | Escore médio do PSQI-BR | | | |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | PSQI-BR 1 ^a sessão | PSQI-BR 2 ^a sessão | PSQI-BR 3 ^a sessão | PSQI-BR 4 ^a sessão |
| Atividade geral | ,262* | ,130 | ,111 | ,200 |

| | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| Humor | ,228 | ,215 | ,135 | ,270* |
| Trabalho | ,266* | ,230 | ,192 | ,239* |
| Relacionamento | ,225 | ,274* | ,273* | ,308* |
| Caminhar | ,381* | ,030 | ,010 | ,065 |

* p-valor <0,05, pós correção de Bonferroni, ao teste de Correlação de Postos de Spearman, indicando significância estatística.

As subescalas de Distúrbio e de Efetividade da EVA-Sono, os escores dos domínios de Intensidade e Interferência dos Sintomas do MDASI-core e os escores globais do PSQI-BR apresentaram diferenças estatísticas significantes entre as quatro sessões de QT estudadas (Tabela 14). A subescala de Efetividade da EVA-Sono não se mostrou significativamente diferente entre as sessões (Tabela 14). As variações dos escores médios de todas essas variáveis foram pequenas, apesar da significância estatística. Os escores médios para a intensidade dos sintomas foram baixos ao longo das quatro sessões de QT estudadas, mas o impacto desses sintomas nas atividades do cotidiano se manteve elevado (Tabela 14).

Ao realizar a comparação entre as sessões de QT, duas a duas, encontrou-se diferença significativa nos escores da Subescala de Suplementação entre a 1ª. e a 2ª. sessão, assim como entre a 1ª. e a 4ª. sessão. Quanto ao MDASI, observaram-se diferenças significativas entre a 1ª. e a 4ª. sessão, bem como entre a 2ª. e a 4ª. sessão, em ambos os domínios. Os escores do PSQI-BR também não apresentaram diferença significativa quando comparados entre as sessões, duas a duas.

Tabela 14 - Análise descritiva e comparação dos escores entre as sessões de quimioterapia antineoplásica para os instrumentos: Escala Visual Análoga de Sono (EVA-Sono) - Subescalas de Distúrbio, Efetividade e Suplementação; MD Anderson SymptomInventory (MDASI) - Domínios Intensidade e Interferência dos Sintomas; Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) ao longo das quatro sessões de quimioterapia antineoplásica (n =120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Variáveis | Sessão de | Média | DP* | Mediana | Mínimo | Máximo | tp |
|------------------|------------------|--------------|------------|----------------|---------------|---------------|-----------|
|------------------|------------------|--------------|------------|----------------|---------------|---------------|-----------|

| Quimioterapia | | | | | | |
|---|----------------------|-------|-------|-------|------|-------|
| EVA-Sono: Distúrbio | 1^a | 268,7 | 184,0 | 228,0 | 26,0 | 672,0 |
| | 2^a | 274,0 | 184,0 | 231,0 | 34,0 | 660,0 |
| | 3^a | 243,8 | 175,5 | 186,5 | 36,0 | 670,0 |
| | 4^a | 255,9 | 177,8 | 203,5 | 36,0 | 659,0 |
| EVA-Sono: Efetividade | 1^a | 236,8 | 108,8 | 261,0 | 5,0 | 379,0 |
| | 2^a | 225,6 | 117,1 | 255,5 | 9,0 | 380,0 |
| | 3^a | 238,7 | 116,9 | 274,5 | 16,0 | 382,0 |
| | 4^a | 239,8 | 115,7 | 272,0 | 11,0 | 382,0 |
| EVA-Sono: Suplementação | 1^a | 91,9 | 69,6 | 077,0 | 6,0 | 361,0 |
| | 2^a | 104,3 | 69,2 | 096,0 | 12,0 | 339,0 |
| | 3^a | 99,4 | 67,8 | 083,0 | 6,0 | 353,0 |
| | 4^a | 97,8 | 68,0 | 079,5 | 13,0 | 348,0 |
| MDASI – Intensidade dos Sintomas | 1^a | 3,7 | 1,7 | 3,5 | 0,0 | 7,9 |
| | 2^a | 3,6 | 1,7 | 3,5 | 0,1 | 8,8 |
| | 3^a | 3,4 | 1,6 | 3,2 | 0,1 | 8,8 |
| | 4^a | 3,2 | 1,7 | 3,0 | 0,2 | 8,8 |
| MDASI – Interferência dos Sintomas | 1^a | 7,8 | 1,6 | 7,8 | 0,7 | 10,0 |
| | 2^a | 7,8 | 1,3 | 7,7 | 1,2 | 10,0 |
| | 3^a | 7,6 | 1,5 | 7,5 | 0,0 | 10,0 |
| | 4^a | 7,3 | 1,7 | 7,5 | 0,0 | 10,0 |
| Escore do PSQI-BR | 1^a | 7,6 | 3,1 | 7,5 | 1,0 | 19,0 |
| | 2^a | 7,9 | 3,4 | 7,0 | 2,0 | 19,0 |
| | 3^a | 7,7 | 3,3 | 7,0 | 2,0 | 19,0 |
| | 4^a | 7,4 | 3,2 | 7,0 | 2,0 | 19,0 |

* DP: Desvio-padrão

tp: valor de p ao teste de Friedman; p-valor < 0,05

A intensidade dos sintomas foi mais alta entre os maus dormidores. Não houve diferença significativa para os escores da interferência dos sintomas (Tabela 15).

Tabela 15 – Comparação entre os escores dos domínios do MD Anderson SymptomInventory (MDASI) para os participantes com sono de boa e má qualidade, em cada sessão de quimioterapia antineoplásica (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Domínios do MDASI | Sessão de QTx* | Qualidade do sono (n) | Média | DP† | Mediana | p-valor** |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|------|---------|-----------|
| Intensidade dos Sintomas | 1^a | Boa (33) | 2,65 | 1,59 | 2,38 | <0,0001 |
| | | Má (87) | 4,06 | 1,58 | 3,92 | |
| | 2^a | Boa (27) | 2,77 | 1,81 | 2,50 | 0,0104 |
| | | Má (93) | 3,88 | 1,53 | 3,77 | |
| | 3^a | Boa (30) | 2,49 | 1,78 | 2,15 | <0,0001 |
| | | Má (90) | 3,88 | 1,53 | 3,77 | |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------|------|------|------|---------|
| Interferência dos Sintomas | 4^a | Má (90) | 3,74 | 1,46 | 3,62 | <0,0001 |
| | | Boa (34) | 2,28 | 1,50 | 2,23 | |
| | | Má (86) | 3,55 | 1,60 | 3,62 | |
| | 1^a | Boa (33) | 7,29 | 1,81 | 7,50 | 0,0637 |
| | | Má (87) | 7,93 | 1,41 | 8,00 | |
| | 2^a | Boa (27) | 7,65 | 1,27 | 7,50 | 0,2418 |
| | | Má (93) | 7,89 | 1,36 | 7,92 | |
| | 3^a | Boa (30) | 7,39 | 1,84 | 7,50 | 0,4628 |
| | | Má (90) | 7,71 | 1,33 | 7,50 | |
| | 4^a | Boa (34) | 6,85 | 2,20 | 7,50 | 0,1100 |
| | | Má (86) | 7,53 | 1,49 | 7,50 | |

* QTx = Quimioterapia; †DP = Desvio-padrão; **valor de p ao teste de Mann-Whitney; resultado significativo ao p-valor <0,0125, devido à correção de Bonferroni.

Os sintomas dor, cansaço, sono, falta de ar, dificuldade de lembrar, sonolência e boca seca, têm mais chance de serem relatados nas primeiras sessões de QT, do que nas sessões posteriores. O sintoma de enjoos tem mais chance de ser relatado nas segunda, terceira e quarta sessões, do que na primeira (Tabela 16).

Tabela 16– Estimativa da chance de relatar sintomas ao longo das sessões de quimioterapia antineoplásica segundo o escore final do MDASI-core. Resultados com significância estatística. Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Sintomas | Sessões de quimioterapia antineoplásica | | Odds Ratio* | Intervalo de Confiança (95%) | p-valor** |
|----------------|---|----------------------|-------------|------------------------------|--------------------|
| | Sessão analisada | Sessão de referência | | L.I – L.S.† | |
| Dor | 2 | 1 | 0,55 | 0,40 - 0,76 | 0,0002 |
| | 3 | 1 | 0,55 | 0,39 – 0,79 | 0,0012 |
| | 4 | 1 | 0,40 | 0,27 – 0,58 | < 0,0001 |
| | 4 | 2 | 0,72 | 0,53 – 0,97 | 0,0305 |
| | 4 | 3 | 0,72 | 0,56 – 0,91 | 0,0061 |
| Cansaço | 3 | 1 | 0,66 | 0,45 – 0,96 | 0,0318 |

| | | | | | |
|-------------------------------|----------|----------|------|-------------|---------------|
| | 4 | 1 | 0,58 | 0,41 – 0,82 | 0,0019 |
| Enjoo | 2 | 1 | 2,33 | 1,50 – 3,60 | 0,0001 |
| | 3 | 1 | 1,90 | 1,14 – 3,17 | 0,0143 |
| | 4 | 1 | 1,83 | 1,08 – 3,12 | 0,0257 |
| Sono | 4 | 1 | 0,69 | 0,49 – 0,98 | 0,0387 |
| Falta de ar | 2 | 1 | 0,63 | 0,44–0,90 | 0,0109 |
| | 3 | 1 | 0,60 | 0,38–0,94 | 0,0263 |
| | 4 | 1 | 0,39 | 0,23–0,67 | 0,0006 |
| | 4 | 2 | 0,62 | 0,38–0,89 | 0,044 |
| | 4 | 3 | 0,65 | 0,47–0,99 | 0,0068 |
| Dificuldade de Lembrar | 2 | 1 | 0,72 | 0,56– 0,91 | 0,0061 |
| | 3 | 1 | 0,60 | 0,46–0,80 | 0,0003 |
| | 4 | 1 | 0,56 | 0,42–0,76 | 0,0002 |
| | 4 | 2 | 0,79 | 0,63–0,98 | 0,0319 |
| Sonolência | 4 | 2 | 0,66 | 0,47–0,94 | 0,0199 |
| Boca seca | 4 | 2 | 0,74 | 0,56–0,98 | 0,0362 |

* Razão de chances de apresentar má qualidade do sono na sessão analisada, em relação à sessão de referência.

† Respectivamente, Limite Inferior e Limite Superior do Intervalo de Confiança

**p-valor < 0,05

***Os sintomas falta de apetite e dormência não apresentam significância estatística.

O pós-teste de Bonferroni foi utilizado para as comparações das sessões duas a duas. Entre os sintomas relatados pelos participantes, somente os sintomas de dor, enjoo e preocupação tiveram diferença significativa entre as sessões de QT. A dor teve da 1ª para as 2ª, 3ª e 4ª sessões; o enjoo da 1ª para a 2ª sessão; e a preocupação da 2ª para a 4ª sessão. O humor foi a única atividade em que a interferência na intensidade dos sintomas teve diferença significativa, da 2ª para a 4ª sessão.

Os sintomas de cansaço e preocupação mostraram-se significativamente associados à má qualidade do sono ao longo das sessões de QT. O aumento de uma unidade na intensidade do cansaço leva a um acréscimo de 0,10 na pontuação do PSQI-BR, e o aumento de uma unidade na intensidade da preocupação resulta em acréscimo de 0,17 na pontuação final do PSQI-BR (Tabela 17).

Tabela 17–Sintomas associados ao sono de má qualidade ao longo de quatro sessões de quimioterapia, segundo o modelo *Generalized Estimating Equations*(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Variáveis independentes | Coeficiente | I.C. 95% | | p-valor* |
|-------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Dor | 0,01 | -0,06 | 0,08 | 0,7924 |
| Cansaço | 0,10 | 0,02 | 0,18 | 0,0115 |
| Enjôo | -0,03 | -0,12 | 0,05 | 0,4605 |
| Preocupação | 0,17 | 0,00 | 0,34 | 0,0469 |
| Falta de ar | 0,03 | -0,11 | 0,17 | 0,6709 |
| Dificuldade de lembrar | -0,08 | -0,24 | 0,07 | 0,2856 |
| Falta de Apetite | 0,06 | -0,03 | 0,15 | 0,2292 |
| Boca seca | 0,07 | -0,03 | 0,17 | 0,1618 |
| Tristeza | 0,22 | -0,03 | 0,47 | 0,0841 |
| Vômito | 0,06 | -0,08 | 0,20 | 0,4053 |
| Dormência | 0,03 | -0,06 | 0,12 | 0,4725 |

*p-valor <0,05

A interferência dos sintomas no cotidiano, associada ao sono de má qualidade ao longo de quatro sessões de quimioterapia, não se mostrou com relevância estatística.

Os relatos de sintomas de dor, cansaço, preocupação e boca seca se mostraram associados aos sintomas de problemas do sono, ao longo das sessões de QT. O aumento de uma unidade na pontuação dos sintomas de dor, cansaço, preocupação e boca seca levam a um acréscimo de, respectivamente, 0,12; 0,17; 0,24 e 0,19 na intensidade do sintoma de problemas de sono(Tabela 18).

Tabela 18 –Sintomas associados a problemas do sono, ao longo de quatro sessões de quimioterapia,segundo o modelo *Generalized Estimating Equations*(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Variáveis independentes | Coeficiente | I.C. 95% | | p-valor* |
|-------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Dor | 0,12 | 0,01 | 0,23 | 0,0310 |
| Cansaço | 0,17 | 0,07 | 0,28 | 0,0011 |

| | | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Enjôo | 0,08 | -0,07 | 0,22 | 0,3066 |
| Preocupação | 0,24 | 0,10 | 0,38 | 0,0007 |
| Falta de ar | -0,09 | -0,26 | 0,08 | 0,2966 |
| Dificuldade de lembrar | 0,11 | -0,06 | 0,27 | 0,1982 |
| Falta de Appetite | -0,01 | -0,14 | 0,12 | 0,8950 |
| Boca seca | 0,19 | 0,06 | 0,31 | 0,0030 |
| Tristeza | 0,16 | -0,06 | 0,37 | 0,1566 |
| Vômito | 0,09 | -0,05 | 0,23 | 0,2269 |
| Dormência | -0,04 | -0,18 | 0,11 | 0,6209 |

*p-valor <0,05

A interferência dos sintomas no cotidiano associada a problemas do sono, não se mostrou com relevância estatística.

Os relatos de sintomas de cansaço, dificuldade de lembrar e tristeza estão associados à sonolência diurna ao longo das sessões de QT. O aumento de uma unidade na pontuação dos sintomas de cansaço, dificuldade de lembrar e tristeza, levam a um acréscimo de, respectivamente, 0,24; 0,23 e 0,27 na intensidade do sintoma de sonolência diurna (Tabela 19).

Tabela 19—Sintomas associados a sonolência diurna, segundo o modelo *Generalized Estimating Equations*(n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Variáveis independentes | Coeficiente | I.C. 95% | | p-valor* |
|-------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Dor | -0,09 | -0,21 | 0,02 | 0,1039 |
| Cansaço | 0,24 | 0,10 | 0,38 | 0,0006 |
| Enjôo | 0,00 | -0,09 | 0,09 | 0,9797 |
| Preocupação | 0,00 | -0,22 | 0,23 | 0,9698 |
| Falta de ar | -0,10 | -0,29 | 0,10 | 0,3405 |
| Dificuldade de lembrar | 0,23 | 0,05 | 0,41 | 0,0108 |
| Falta de Appetite | -0,06 | -0,16 | 0,04 | 0,2424 |
| Boca seca | 0,03 | -0,12 | 0,19 | 0,6608 |
| Tristeza | 0,27 | 0,07 | 0,48 | 0,0079 |
| Vômito | 0,03 | -0,10 | 0,15 | 0,6590 |
| Dormência | 0,01 | -0,15 | 0,17 | 0,9233 |

*p-valor <0,05

A sonolência diurna também se mostrou associada à interferência da intensidade dos sintomas no trabalho, ao longo das sessões de QT, de forma que o aumento de uma unidade na interferência dos sintomas no trabalho contribuiu para um acréscimo de 0,27, na intensidade da sonolência diurna (Tabela 20).

Tabela 20 –Interferência dos sintomas no cotidiano associada à sonolência diurna, segundo o modelo *Generalized Estimating Equations* (n=120). Taubaté, SP, Brasil, 2016.

| Variáveis independentes | Coeficiente | I.C. 95% | | p-valor* |
|-------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Atividade geral | -0,17 | -0,36 | 0,02 | 0,0748 |
| Humor | 0,08 | -0,13 | 0,28 | 0,4680 |
| Trabalho | 0,27 | 0,05 | 0,49 | 0,0184 |
| Relacionamento | 0,04 | -0,12 | 0,20 | 0,6431 |
| Caminhar | 0,05 | -0,08 | 0,18 | 0,4822 |
| Prazer viver | -0,12 | -0,36 | 0,13 | 0,3463 |

*p-valor <0,05

6. DISCUSSÃO

Verificou-se que o sono de má qualidade esteve presente em cerca de 75% dos participantes deste estudo, corroborando com literatura internacional e nacional, em que autores alertam para os prejuízos do sono na pessoa com câncer^{26,29,38,36,39,43}. Nos pacientes com sono de má qualidade, os problemas de sono constituíram *clusters* com os sintomas de 'preocupação e tristeza'.

O predomínio de mulheres com idade próxima a terceira idade é encontrado em outras pesquisas que envolvem o câncer, bem como a alta incidência do câncer de mama nesta população. A frequente presença do gênero feminino pode ser explicada em virtude da maior longevidade feminina, que quando somada a senescência resulta no aumento da incidência de neoplasias^{85,86}.

Dentre os participantes, 70,8% estavam em estágios avançados da doença (estágios III e IV). A média de meses do diagnóstico foi de 21,6 meses (DP=31,1), sendo que, dentre 80 participantes que receberam o diagnóstico há menos de um ano e, 56,3% (45/80 participantes) encontravam-se no estágio III⁸⁵. O diagnóstico e o tratamento tardios, bem como a falta de recursos financeiros contribuem para a diminuição da sobrevivência. A falta de conhecimento acerca de variáveis que sugiram neoplasias, por médicos não oncologistas e outros profissionais de saúde, contribui para o atraso no diagnóstico e para a progressão do estadiamento do câncer.^{87,88}

Cabe ressaltar que está em vigor no Brasil a Lei dos 60 dias⁸⁹, a qual determina obrigatoriedade de acesso a pacientes diagnosticados com neoplasias malignas, tratamento antineoplásico em no máximo 60 dias. Porém, apesar da legislação vigente para a assistência oncológica, esta possui entraves que vão além da carência de profissionais com conhecimento técnico-científico para a suspeita precoce de uma neoplasia, e encaminhamento para tratamento especializado.

É interessante perceber que há inexistência de comorbidades na maioria dos participantes, mesmo sendo a maioria com idade próxima a 60 anos, onde espera-se maior probabilidade de surgimento de doenças, em especial as doenças cardiovasculares⁹⁰. Em outras pesquisas encontradas com câncer as comorbidades não foram estudadas, não sendo possível comparar essa frequência. Este estudo

sugere que nem sempre a ausência de comorbidades isenta o surgimento do câncer. De maneira que a investigação e detecção precoces continuam sendo a chave para o sucesso do tratamento⁹¹ e para um melhor prognóstico. Pode-se também sugerir que as informações no prontuário do paciente poderiam estar desatualizadas, ou haver registros omissos, ou até mesmo que os pacientes desconheçam a coexistência de outras doenças, ou minimizem sua relevância frente ao diagnóstico atual.

Neste estudo, houve predominância dos participantes que referiam ter um companheiro e ter uma crença religiosa. Estudos de revisão mostram que este perfil é comum nos pacientes com câncer^{92,93,94} e mostram que esses pacientes costumam ter uma fé, cuja contribuição positiva na aceitação e no enfrentamento de doenças é reconhecida, talvez por seu papel na manutenção do ânimo, na vontade de viver e na satisfação com a vida⁹⁵. Muitas vezes o tratamento antineoplásico torna-se a renovação da esperança para o paciente oncológico^{96,97}.

A qualidade do sono em todas as sessões de QT, segundo o PSQI-BR, foi considerada 'ruim' ou 'muito ruim' por cerca de 40% dos participantes; a latência para o início do sono foi superior a 30 minutos para cerca de 45% destes; a sonolência e a disfunção diurna foi relatada por cerca de 70% dos participantes. A sonolência diurna foi evidenciada na maioria dos participantes, talvez em virtude da inatividade diária, visto que durante o tratamento antineoplásico as tarefas que exigem esforço físico devem ser evitadas; ou ainda pelo cansaço, sono fragmentado e debilidade os quais são gerados pelo próprio câncer⁹⁸.

Os resultados de estudos realizados em outros países com pacientes com câncermostraram variações no escore do PSQI de 7,4 a 11,19, conferindo em todos os estudos má qualidade do sono entre os participantes. Os estudos que discorreram sobre os componentes do PSQI apontaram, com maior frequência, elevada latência de sono, distúrbios do sono e sono com curta duração. Entre os fatores apontados como causais dos distúrbios do sono, foram citados o diagnóstico do câncer em si, bem como os efeitos colaterais da escolha terapêutica. A comparação dos resultados dos estudos, visto que as amostras eram muito diferentes e variavam de 82 a 403 participantes, os estadiamentos do câncer eram diferentes, havendo variações de comprometimentos funcionais. O tipo de câncer foi outra variável que dificultou o confronto dos dados, uma

vez que existiam estudos com tipos variados de câncer e outros que elegeram um tipo de câncer para a composição da amostra^{21,31,49,93,99,101}. Apesar das variáveis que limitaram o confronto dos dados, percebeu-se que a má a qualidade do sono estava presente em todos os estudos citados, e que a latência do sono, o diagnóstico de câncer e a terapêutica antineoplásica refletem de forma negativa na qualidade do sono dos participantes, dados estes que corroboram com esta pesquisa.

Ao responderem à questão do PSQI-BR sobre a qualidade do próprio sono, quase 60% dos participantes consideraram-na “boa” ou “muito boa”, contradizendo os resultados da avaliação mais ampla obtida com o PSQI-BR. A qualidade do sono avaliada pelo PSQI-BR foi considerada ruim pela maioria dos participantes, e manteve-se sem variações significativas ao longo das sessões de QT, o que converge com outras pesquisas com pessoas com câncer, nas quais o PSQI foi utilizado para avaliar a qualidade do sono, com escore indicativo de sono de má qualidade em todos os estudos^{86,100, 101, 102, 103,104,105}.

Infelizmente, pouca importância se dá para a qualidade do sono, a contradição entre o relato do paciente e o escore do PSQI-BR evidencia que o próprio paciente não sabe o que é ter uma boa qualidade do sono. Muitas pessoas vivem com uma qualidade do sono ruim e não valorizam essa queixa ao realizarem avaliações de saúde, fato que também se observa em relação ao profissional que os atende^{87,106}. Vale pensar que os participantes da pesquisa podem não considerar que a qualidade do sono é importante para a saúde ou acreditarem que interrupções do sono, despertares precoces e sonolência diurna sejam “normais”.

Sabe-se que a privação do sono contribui para o desenvolvimento, bem como para a exacerbação, de doenças cardiovasculares e metabólicas, além de reduzir o tempo de vida útil^{107,108,109}. O surgimento do câncer, entre outras variáveis, também está associado à privação do sono^{110,111,112,113,114,115,116,117,118}. Desta forma, pode-se sugerir que a avaliação da qualidade do sono dos pacientes com câncer irá contribuir para que o manejo do câncer seja mais amplo. Reflexões a respeito da temática valem ser ressaltadas, como quanto é a atenção dos profissionais da saúde para queixas de sono, talvez esses profissionais não possuam conhecimento acerca de estudos que apontam para a contribuição da má qualidade do sono no organismo humano.

Quanto a formação de *clusters* de sintomas encontrados nesta pesquisa, a formação mais estável encontrada ao longo das quatro sessões de QT, entre os maus dormidores, foi 'problemas do sono, preocupação e tristeza'. Os *clusters* de sintomas, segundo a média da intensidade, identificado ao longo das quatro sessões, foram sintomas nomeados como orgânicos e funcionais (dor, cansaço, falta de ar, dificuldade em lembrar das coisas, boca seca e dormência); emocionais e sono (problemas do sono, preocupação e tristeza) e gastrointestinais (náusea e vômitos). É interessante perceber que o sono correlacionou-se com problemas emocionais e não físicos, ao longo das sessões da QT.

Os sintomas encontrados com maior frequência, ao longo das sessões de QT, foram a dor, a dormência, o cansaço, a náusea, os problemas de sono, a dificuldade de lembrar e a tristeza, seguidos pela boca seca (xerostomia), falta de ar, sonolência e preocupações, as quais apareceram três vezes, seguidas pela falta de apetite e vômitos que apareceram duas vezes. Ao longo das sessões, os sintomas se agruparam de diferentes formas, sendo o *cluster* mais estável 'problemas do sono, preocupação e tristeza', o qual apareceu na segunda sessão de QT e se manteve na terceira e na quarta. Pode-se observar que o *cluster* mais estável foi composto pelos problemas do sono e por fatores emocionais, os quais, em virtude da formação do *cluster*, sugerem algum mecanismo entre eles, que os mantiveram presentes, ao longo das sessões, na amostra estudada.

Pesquisas com desenho metodológico transversal não permitem avaliar o comportamento dos sintomas ao longo do tempo, de forma a limitar a investigação do surgimento dos sintomas, bem como sua prevalência ao longo da terapêutica empregada. Tendo esta pesquisa um desenho longitudinal, foi possível avaliar o surgimento e o desaparecimento dos sintomas até a quarta sessão de QT. Entretanto, esta pesquisa analisou até a quarta sessão de QT, de forma que talvez, até o final do tratamento antineoplásico, novos agrupamentos de sintomas poderiam surgir ou não.

Estudos internacionais realizados com o MDASI, com amostras que variaram de 64 a 151 participantes com vários tipos de câncer e submetidos a diversos tipos de tratamentos antineoplásico, tiveram como sintomas mais graves e comuns os problemas do sono, a fadiga, a falta de ar e a falta de apetite, porém entre

esses estudos, apenas um é longitudinal, o que limita a comparação dos dados com esta pesquisa. Apesar do MDASI ter sido utilizado como instrumento de coleta dos dados nas pesquisas citadas, havia alguns termos diferentes dos termos do MDASI utilizado nesta pesquisa, tais como, 'apoio a tomada de decisão', 'dor de garganta', 'tosse', 'constipação' e 'problemas orais'. O valor da intensidade dos sintomas não foi citado nos estudos, impossibilitando o confronto desses dados com os desta pesquisa^{13,119,120,121}.

Entre os estudos internacionais anteriormente citados, uma média de três *clusters* foram encontrados, agrupados de diferentes formas, sendo alguns convergentes com esta pesquisa. O *cluster* 'náusea e vômitos' apareceu em todos os estudos, a 'preocupação e a tristeza' se mostraram agrupadas em 3 dos 4 estudos, e agrupadas a problemas do sono em dois dos 3 estudos, a 'dor e a dormência' formaram *cluster* com a falta de ar, divergindo deste estudo o qual se agrupou com a xerostomia, e alguns apareceram sozinhos^{13,117,119}.

Verificou-se que, quanto maior a intensidade dos sintomas, pior a avaliação da qualidade do sono, evidenciada pelas correlações em sua maioria, de magnitude moderada e forte, entre os escores do MDASI e do PSQI-BR, em todas as sessões de QT; mostrando que quando os sintomas estão presentes a qualidade do sono fica comprometida. Quanto à interferência dos sintomas no cotidiano, foram constatadas correlações fracas e moderadas com os escores de qualidade do sono, em todas as sessões de QT.

A avaliação dos sintomas pelo MDASI em estudo realizado com 119 pacientes com vários tipos de câncer mostrou que a falta de apetite, o sono perturbado, a fadiga, a falta de energia e a angústia, foram os sintomas que mais se destacaram. As atividades dos pacientes que mais sofreram interferência pela intensidade dos sintomas foram as atividades gerais, o prazer de viver e o trabalho¹²²; dados que divergem desta pesquisa, em que os sintomas que mais se destacaram foram a preocupação e a tristeza, e as atividades que mais sofreram interferência pela intensidade dos sintomas não tiveram relevância estatística.

Com relação a avaliação do sono por meio da EVA-Sono, constatou-se que quanto maior a variabilidade nas subescalas de efetividade e suplementação do sono,

maior a intensidade média dos sintomas. Especificamente, variações na subescala de efetividade estão correlacionadas com sintomas de dor, cansaço, xerostomia e vômito; e variações na subescala de suplementação, com sintomas de cansaço, dificuldade de lembrar e falta de apetite. A qualidade do sono é caracterizada pela regularidade de hábitos das pessoas, o que pode justificar que as variações do sono se correlacionam com o aumento da intensidade média dos sintomas¹¹³. Quanto maior as variações nas subescalas de distúrbios, efetividade e suplementação do sono, menor a interferência nas atividades gerais dos participantes; resultados estes não esperados, uma vez que a literatura mostra que quanto mais variações o sono tiver, maior seria a interferência esperada nas atividades de vida diária. Sendo assim, não foi encontrado na literatura nada que pudesse justificar esses resultados¹²³.

A pior qualidade do sono, avaliada pelo PSQI, em cada sessão de QT, se correlaciona com o aumento da intensidade dos sintomas de preocupação e da sonolência em todas as sessões. O cansaço e a falta de ar apareceram correlacionados à pior qualidade do sono a partir da terceira e quarta sessão, e a falta de apetite, vômito e dormência na quarta sessão; o surgimento desses sintomas pode ser em virtude dos efeitos colaterais dos tratamentos antineoplásicos empregados nos diferentes tipos de câncer apresentados pelos participantes. A manifestação dos sintomas nos pacientes com câncer está diretamente associada ao câncer que a pessoa está tratando, em virtude da eleição do quimioterápico de escolha, o qual pode gerar determinados sintomas a variar de pessoa para pessoa. Nos pacientes com câncer de mama, por exemplo, o tratamento pode resultar em sintomas como, queda do cabelo, alterações de unhas, aftas, falta ou aumento do apetite, náuseas e vômitos, diarreia, linfopenia, plaquetopenia e fadiga¹²⁴. Dessa forma, a correlação positiva observada ao longo das sessões de QT, da piora da qualidade do sono com a intensidade dos sintomas, pode ser em virtude da interferência desses sintomas no sono dos participantes, até a quarta sessão de QT.

Em Israel, foi conduzida uma pesquisa com 82 pacientes⁴⁹ hospitalizados, na qual o MDASI foi utilizado para a avaliação dos sintomas e o PSQI para a avaliação da qualidade do sono dos participantes. Observou-se uma relação significativa entre os escores globais do PSQI em casa e os escores médios totais da severidade dos

sintomas, com os sintomas de dormência e formigamento demonstrando maior correlação com problemas do sono; o que diverge desta pesquisa, em que os sintomas mais associados aos problemas do sono foram o cansaço e a preocupação. Os itens de interferência nas atividades de vida que tiveram maior correlação com os escores globais do PSQI no hospital foram o prazer de viver, o humor e às relações com os outros, os quais também divergem desta pesquisa, visto que nenhuma das atividades que sofreram impacto dos sintomas associou-se a má qualidade do sono avaliada pelo escore global do PSQI. Os dados podem ter divergido talvez em virtude da população estudada nesta pesquisa não estar hospitalizada e ter uma capacidade funcional mais elevada, o que não a leva para a necessidade de internação.

Ao longo das sessões de QT, os sintomas de preocupação e tristeza foram os sintomas que apresentaram intensidade média mais alta e não sofreram muita variação ao longo das sessões de QT. Dados que divergem de um estudo realizado com pacientes chineses quando avaliados os sintomas, em que os mais prevalentes foram a xerostomia e a fadiga¹³. A presente pesquisa traz reflexões a respeito dos fatores emocionais em pacientes com câncer em tratamento, que apesar de ser bastante conhecida a interferência que têm no tratamento do câncer, muitas instituições não oferecem um acompanhamento psicológico e nem orientam quanto à importância do controle emocional, tanto para os pacientes como para os familiares. É preciso avaliar não somente as queixas físicas como, também as emocionais do paciente com câncer, não se esquecendo de assistir a família na sua unidade e extensão^{125,126}. O início do tratamento é o momento mais crítico, pois além do impacto do diagnóstico há o medo, as dúvidas, os vários exames complementares rotineiros, e o tratamento em si, que frequentemente gera desconforto e mais sintomas indesejáveis, como o medo da morte, e mudanças nos planos de vida, na imagem corporal, no estilo de vida nos âmbitos social e financeiro, entre outras^{127,128,129,130}.

A equipe multiprofissional deve acolher o paciente oncológico em tratamento não somente na primeira sessão de QT. Esta pesquisa mostra que fatores emocionais, como a tristeza e a preocupação, estão presentes no decorrer das quatro sessões estudadas. Abordagens, mesmo que em grupos, devem ser feitas com os pacientes, para que consigam expressar o que sentem, e compartilhem sentimentos, expectativas,

medos, alegrias, esperança. A abordagem multiprofissional pode ser feita de maneira que em cada sessão haja dois profissionais da saúde, podendo ser psicólogos, enfermeiros, médicos, assistentes sociais, pessoas que estejam preparadas e qualificadas para se mostrarem disponíveis e dispostas a ouvirem e a gerenciarem sentimentos contidos, os quais muitas vezes não consigam ser divididos com os familiares. Percebe-se que na primeira sessão de QT existe o acolhimento, porém no decorrer das sessões, tem-se uma preocupação mais focada no aspecto físico, esquecendo-se do emocional.

Já os outros sintomas, como dor, cansaço, sono, a falta de ar, dificuldade de lembrar, falta de apetite, sonolência exerostomia, o que converge parcialmente com estudo longitudinal¹³¹ com pacientes com câncer de mama, colorretal, ginecológico, de pulmão ou de próstata, em que todos os sintomas apresentaram redução da intensidade ao longo das sessões, pode ser pelo efeito da QT no combate da redução do tumor e a desmistificação do tratamento inicialmente tido pelos participantes^{149,134}. E as náuseas e vômitos aumentaram ao longo do tempo, o que converge com estudos, inclusive de metanálise^{132,133}, os quais buscam clarificar as causas de náuseas e vômitos entre os pacientes com câncer.

Os profissionais de saúde que compõe a equipe multiprofissional devem dispor de medidas de estratégias para o manejo dos sintomas relatados pelos pacientes em tratamento quimioterápico. O enfermeiro pode não apenas, na primeira sessão de QT, falar com os pacientes e familiares, sobre efeitos adversos que a QT pode causar, essa abordagem deve ser feita em todas as sessões de forma a resgatar os sintomas e buscar intervir com medidas que possam minimizá-los.

A pontuação foi indicativa de baixa intensidade de sintomas, avaliada pelo MDASI, entre bons e maus dormidores, exceto para os sintomas de tristeza e preocupação, que foram sintomas que permaneceram elevados durante todas as sessões pesquisadas. A interferência dos sintomas no cotidiano dos participantes, por outro lado, foi elevada em todos os participantes, com pontuação próxima ao valor máximo para todos os itens, exceto 'caminhar', possivelmente em virtude do valor elevado da capacidade funcional como critério de inclusão para esta pesquisa. A melhora observada poderia estar associada à eficácia da QT que apesar de gerar

sintomas desconfortáveis por sua atuação sistêmica, atua no câncer limitando sua evolução e reduzindo seu tamanho^{134,149}, considerando-se que a maioria dos participantes desta pesquisa estava em estadiamento II e III.

Quando comparada a intensidade dos sintomas entre os bons e os maus dormidores, entre as sessões de QT, observou-se que a intensidade dos sintomas sempre foi maior entre os maus dormidores quando comparada com os bons dormidores; bem como as interferências dos sintomas relatados pelos participantes nas atividades de vida diária, apesar da interferência não ter apresentado significância estatística. Observa-se que, apesar de relatarem sintomas de baixa intensidade, os participantes avaliavam que estes tinham elevado impacto (ou interferência) nas suas atividades diárias; e apesar de terem apresentado diferença estatística, foram pequenas as variações entre os escores de uma sessão para a outra.

Cabe ressaltar que os resultados desta pesquisa vão de encontro a Teoria dos Sintomas Desagradáveis, a qual diz a respeito às relações geradas pela intensidade dos sintomas e sua interferência nas atividades do pacientes. De acordo com a Teoria, fatores psicológicos, fisiológicos e situacionais influenciam na duração, qualidade e intensidade dos sintomas, determinando o sofrimento causado por eles, de maneira a influenciar no desempenho funcional do paciente com câncer. Dessa forma, pode-se dizer que os sintomas podem interferir na vida do pacientes com câncer, bem como na sua aderência aos tratamentos terapêuticos empregados, uma vez que a própria terapia antitumoral traz consigo efeitos indesejáveis. O bem estar do paciente de ser valorizado e buscado durante o tratamento, assim não somente a involução do tumor deve ser o foco, mas também o manejo adequado dos sintomas apresentados.

Como a Teoria dos Sintomas Desagradáveis diz os fatores são múltiplos e funcionam como combustível para a perpetuação dos sintomas, de forma que uma abordagem multiprofissional e continuada é importante para o manejo adequado dos sintomas. Cabe ressaltar, que o manejo inadequado dos sintomas pode culminar em desistência do tratamento quimioterápico, e progressão do câncer.

Outro instrumento utilizado para avaliar o sono foi a EVA-Sono, que por sua vez, se manteve sem muitas variações ao longo das sessões de QT.

No que se refere a variabilidade das subescalas que compõem a EVA-Sono, entre as sessões de QT, a subescala de Distúrbio que reflete a percepção do grau com que o tempo do sono foi prejudicado devido à fragmentação e latência do sono teve valor médio menor que 30% do máximo possível, apresentando-se mais elevada na primeira sessão de QT, o que indica um sono com pouca fragmentação.

A subescala de Efetividade que reflete a percepção do grau de efetividade do tempo principal do sono foi baixa e teve valor médio menor que 30% do máximo possível, apresentando-se mais elevada na quarta sessão de QT. Os dados apresentados indicam um sono pouco efetivo, com necessidade de suplementação em outros momentos do dia.

A subescala de Suplementação que reflete a percepção do grau com que períodos adicionais de sono aumentaram o tempo principal do sono teve valor médio menor que 20% do máximo possível, apresentando-se mais elevada na segunda sessão de QT, sugerindo que os participantes durante o tempo que conseguiam dormir, não tinham muitas interrupções, porém demoravam em iniciar o sono. O aumento da necessidade de suplementação na segunda sessão de QT pode ser explicada em virtude do início da QT e de efeitos adversos das drogas utilizadas nas sessões, como náuseas, vômitos, dormências e ansiedade.

Não foram encontrados estudos que envolvam pacientes com câncer e que utilizaram a EVA-Sono para a avaliação do distúrbio, efetividade e suplementação do sono, não tornando possível a discussão dos resultados obtidos nas escalas com outras pesquisas semelhantes.

A EVA - Sono possibilita o entendimento mais minucioso dos Distúrbios do sono, Efetividade e necessidade de Suplementação. Sendo uma escala validada para o uso em pacientes brasileiros, seu uso, nesta pesquisa, permitiu investigar e conhecer com mais detalhes e mais propriedade os aspectos que envolvem a qualidade do sono dos pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. Uma vez que a subescala de Distúrbio aborda características da fragmentação do sono e do tempo de latência para o início do sono, a subescala de Efetividade aborda as características da qualidade do sono e da duração, e a subescala de Suplementação aborda a existência da

necessidade de suplementação do sono do decorrer do dia; seu uso enriqueceu a investigação da qualidade do sono neste estudo.

A chance de apresentar má qualidade do sono ao longo das sessões avaliadas pelo PSQI-BR foi maior da 1ª para a 2ª sessão, porém sem relevância estatística.

Quanto aos sintomas, os participantes tiveram 40% ou mais de chances de não relatarem sintoma de dor de todas as sessões para a primeira, e de menos de 70% de chance de relatarem o mesmo sintoma, da quarta para a segunda e para a terceira sessão. A neuropatia periférica induzida por quimioterapia é uma complicação frequentada QT, as disfunções sensoriais variam de uma sensação de formigamento leve a uma dor de queimação espontânea e hipersensibilidade a estímulos. Os sintomas álgicos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento quimioterápico, ou até mesmo após o término dele. Embora a fisiopatologia permaneça desconhecida, pensa-se que os agentes quimioterápicos individuais atuem de maneiras diversas no organismo, causando mais ou menos disfunções sensoriais^{135,136}. O manejo adequado da dor gerada pela QT ainda é limitado, sendo hoje preconizada a utilização das diretrizes atuais de dor neuropática¹³⁶.

A náusea teve 33% de chance ser relatado pelos participantes da segunda para a primeira sessão e 90% de chance ser relatado da terceira para a primeira sessão. As náuseas durante o tratamento quimioterápico dependem de fatores como a dose dos medicamentos utilizados, estando as doses mais elevadas associadas a mais náuseas; a frequência da administração da QT; a administração concomitante com mais drogas causadores de náusea, as quais funcionam como agonistas, potencializando os efeitos indesejáveis; a via de administração da QT, que quando endovenosa causa efeitos mais rápidos do que quando administradas via oral. Além dos fatores medicamentosos relacionados a QT, citados anteriormente, outras variáveis devem ser levadas em consideração quando pensamos na ocorrência de náuseas durante o tratamento quimioterápico, como a existência de tumores cerebrais e uso de analgésicos concomitantemente as QT. Entre os fatores de risco para ocorrência de náusea pode-se citar, ser do sexo feminino, ter menos de 50 anos de idade, ter tido náusea matinal durante a gravidez, ser ansioso, ter cinetose, ter propensão ao vômito quando está doente, ter realizado QT anteriormente¹³⁷.

Cabe ressaltar que neste estudo há predominância de mulheres, o que, como citado, é um fator de risco para o aparecimento de náuseas, o que reforça a estabilidade do *cluster* náusea de vômito durante as quatro sessões estudadas. O sintoma de náusea de vômito, muitas vezes é aceito e esperado culturalmente, por pessoas que estão em tratamento quimioterápico. Algumas vezes os efeitos adversos decorrentes da QT faz o paciente sentir que a droga está fazendo efeito no seu organismo, e mesmo que inconscientemente, crê que estar em tratamento quimioterápico, implica em ter sintomas.

A desmistificação do tratamento quimioterápico precisa acontecer, e cabe a equipe multiprofissional que assiste ao paciente oncológico dispor de medidas que o auxilie a compreender que os sintomas podem e devem ser extintos, que a qualidade de vida é possível, e deve ser visada como foco do tratamento. A cura do câncer ou a sua redução, quando a cura já não é mais possível, devem ser o foco do tratamento, mas é preciso, também, um olhar cuidadoso para o ser humano que está com uma doença muitas vezes silenciosa, temida e que gera conflitos internos, tanto nos pacientes acometidos por ela, como nos seus familiares, difíceis de serem digeridos e compreendidos.

Problemas de sono tiveram menos de 69% de chance de serem relatados da quarta para a primeira sessão. Os problemas de sono são relatados em 30% a 87% dos pacientes com câncer¹³⁸. Durante a QT, os relatos que envolvem a qualidade do sono são despertares noturnos frequentes em 49% a 56% dos casos, latência do sono de 30 minutos em 50% a 73% dos casos, e despertares precoces em 49% a 65% dos casos^{139,140}. Problemas do sono são referidos por até dois terços dos pacientes durante o tratamento quimioterápico¹⁴¹.

O relato de cansaço teve mais de 58% de chance de não ser relatado da terceira e da quarta sessão para a primeira. Por sua vez, a falta de ar teve menos de 63% de chance de ser relatada da segunda para a terceira sessão, menos de 60% de chance da terceira para a primeira sessão, menos de 39% de chance da quarta para a primeira sessão, menos de 62% de chance de ser relatada da quarta para a segunda sessão e menos de 65% da quarta para a terceira sessão. A fadiga é o efeito colateral mais comum causado pelo tratamento antineoplásico, afetando sete a oito pessoas em cada

10. O sintoma é mais agravado em situações em que há combinação de tratamentos como a radioterapia, quimioterapia e terapia biológica; estar com câncer avançado e ser idoso. A causa da fadiga pode ser explicada pela atuação depressora temporária da medula óssea causada pela QT, levando a linfopenia e eritropenia, as quais fazem parte da defesa do organismo contra infecções, além de ser carregadoras de oxigênio, respectivamente. Os problemas do sono, a ansiedade e a depressão são relacionados a piora da fadiga¹⁴². Caminhadas de moderada intensidade tem se mostrado benéficas no manejo da fadiga durante o tratamento quimioterápico, porém sua indicação varia de caso para caso¹⁴³.

A dificuldade de lembrar das coisas teve menos de 72% de chance de ser relatada da segunda para a primeira sessão, menos 60% da terceira para a primeira sessão, menos de 56% da quarta para a primeira sessão e menos de 79% da quarta para a segunda sessão. A duração do tratamento quimioterápico interfere nos efeitos agudos e de longo prazo sobre o funcionamento cognitivo dos pacientes^{144,145}, sendo de grande valia que os familiares e acompanhantes tenham consciência disso e possam prevenir consequências indesejáveis em virtude dos esquecimentos.

A sonolência teve menos de 66% de chance de ser relatada da quarta para a segunda sessão. A sonolência é mais comum durante o tratamento anti-tumoral radioterápico do que quimioterápico. Alguns fatores contribuem para a sua ocorrência, tais como, o uso antidepressivos, antieméticos, analgésicos, sedativos, anti-histamínicos, medicamentos para dormir, anemia, eritropenia, alterações hormonais, hiper ou hipocalcemia e o hipotireoidismo¹⁴⁶.

A xerostomia teve menos de 74% de chance de ser relatada da quarta para a segunda sessão. Os tratamentos antineoplásicos podem causar xerostomia em virtude da danificação das glândulas salivares. A saliva protege a cavidade bucal contra infecções e cárie, sua insuficiência propicia a proliferação de bactérias, o que contribui para o surgimento de infecções bucais¹⁴⁷. Além dos efeitos da QT a xerostomia pode ser causada ainda por medicamentos para dor, antidepressivos e anti-histamínicos, utilizados concomitantemente ao tratamento antineoplásico¹⁴⁸.

A falta de apetite e a dormência não mostrou chance de serem relatadas, com significância estatística, entre as sessões.

O relato de sintomas de dor, preocupação, falta de ar, dificuldade de lembrar das coisas, sonolência diminuíram ao longo das quatro sessões analisadas. A diminuição dos sintomas de dor e falta de ar pode ser por ação de redução do tumor pela QT, a diminuição do relato de preocupação, talvez seja pela fé no tratamento iniciado, a dificuldade de lembrar pode ser efeito colateral da QT e a sonolência pelo desânimo e apatia em virtude do tratamento anti-tumoral. Por sua vez, o relato de náusea, vômito e dormência aumentaram, possivelmente pelos efeitos colaterais das drogas quimioterápicas¹⁴⁹.

O cansaço e a preocupação foram os sintomas que contribuíram para que o escore do PSQI-BR aumentasse, talvez em virtude da ansiedade gerada pela situação vivida não possibilitando um sono restaurador²¹, e o relato quanto a intensidade dos sintomas não mostrou interferir nas atividades de vida.

Os problemas do sono avaliados pelo MDASI sofreram maior influência da dor, cansaço, preocupação exerostomia, o que pode ser justificado a inquietude gerada pela preocupação, o desconforto físico ocasionado pelo cansaço e pela dor, e a xerostomia pelas drogas antineoplásicas utilizadas nas sessões de QT^{134,149}.

Os fatores que influenciaram na ocorrência da sonolência diurna entre os participantes foram os sintomas de cansaço, dificuldade de lembrar, tristeza e, a interferência dos sintomas no trabalho, talvez em virtude do desânimo gerado pela ociosidade pela limitação de atividades para fazer durante o tratamento quimioterápico, a tristeza gerada pela situação vivida, o que contribui para a quietude e isolamento, favorecendo sonos diurnos. Já a dificuldade de lembrar que pode ser ocasionada pela interferência dos quimioterápicos na função cognitiva dos pacientes, pode cansar os participantes a tentativa frustrada de lembrar situações. O déficit na função cognitiva durante o tratamento quimioterápico é relatado em estudo de revisão sistemática¹⁵⁰, o qual atribui esse déficit a inibição da neurogênese no hipocampo, o dano oxidativo, as alterações na neurotransmissão, a diminuição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por mudanças hormonais e a redução da vascularização e fluxo sanguíneo cerebral¹⁵¹.

Em virtude do aumento do câncer na população faz-se necessário conhecer meios que possam culminar na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, uma vez

que a própria progressão do câncer como os tratamentos realizados interferem negativamente na qualidade de vida desta população.

O diagnóstico precoce continua sendo a melhor forma de se otimizar a recuperação e visar a cura^{152,153}. Porém, vale ressaltar que apesar do diagnóstico de câncer refletir de forma negativa na satisfação com a vida e manutenção do ânimo dos pacientes são esses fatores que justamente que fazem grande diferença entre a recuperação ou à entrega a doença¹⁵⁴. Muitos pacientes não aceitam o diagnóstico não somente pelo estigma do termo, mas também pelo o que o câncer traz, ou seja, a interferência dos sintomas ligados ao câncer em sua vida diária e qualidade de vida, o que traz limitações e privações das quais antes o paciente não tinha. A sensação de impotência e fragilidade toma conta de grande parte dos pacientes diagnosticados^{152,155}.

Fatores associados a má qualidade do sono são negligenciados no tratamento antitumoral, e apesar das evidências da influência da má qualidade do sono no surgimento de câncer, bem como na contribuição durante o tratamento antineoplásico, o sono continua não sendo assistido como parte integrante da terapêutica, e nem visto como um adjuvante do sucesso terapêutico. Nesta pesquisa, sintomas emocionais estavam relacionados a problemas do sono, sintomas esses que assim como a má qualidade do sono, são considerados comuns, e pode-se dizer, aceitos como 'normais' pela sociedade como parte do diagnóstico de câncer.

Estudos longitudinais como este são necessários, também entre pacientes com um único tipo de câncer, para que se consiga mapear quais sintomas se agrupam ao longo do tempo. De forma que, quando se conhece quais sintomas irão surgir de maneira agrupada durante o tratamento quimioterápico, torna possível a antecipação de terapêuticas que melhorem a qualidade de vida dos participantes. Os sintomas, uma vez se mostrando agrupados, talvez exijam uma abordagem conjunta, de forma que é preciso analisar e aumentar as investigações a cerca dos *clusters*, a fim de conhecer e compreender seus mecanismos de agrupamento.

Percebeu-se nesta pesquisa que a má qualidade do sono apesar de evidenciada e bastante apontada em estudos com câncer, não é discriminada de forma mais detalhada, o que não permite conhecer ao certo quais dados especificamente foram

obtidos na coleta de dados dos estudos. Observou-se que muitas vezes, em estudos que envolvem o sono em pacientes com câncer, os dados como os sociodemográficos, foram mais enaltecidos do que os próprios componentes do sono.

O fato de não terem sido encontrados muitos estudos com a mesma população, instrumentos, e análise dos dados, limitou a discussão e comparação dos achados nesta pesquisa.

Os resultados deste estudo subsidiam a necessidade de um acolhimento ao paciente oncológico, não somente na primeira sessão de QT, o que normalmente ocorre, mas em todas as sessões de QT. Esta pesquisa permitiu saber que além dos distúrbios do sono, sintomas de preocupação e tristeza acompanham o paciente oncológico, não podendo ser ignorados e considerados como esperados em situações de tratamento do câncer.

7. CONCLUSÃO

Os achados desta pesquisa permitiram responder aos objetivos:

- Os sintomas que se apresentam formando *clusters*, em média, ao longo do tempo, foram 1)sintomas orgânicos e funcionais(dor, cansaço, falta de ar, dificuldade de lembrar das coisas, boca seca e dormência); 2)emocionais e sono(problemas do sono, preocupação e tristeza) e3) gastrointestinais (náusea e vômito).E quanto maior a intensidade dos sintomas, maior a variabilidade de suplementação do sono, e de sua efetividade;
- O comportamento e a intensidade dos sintomas que formaram clusters, ao longo do seguimento, deram-se por sintomas de ‘preocupação e tristeza’ mais intensos do início ao final das sessões de QT, seguidos pelos sintomas de ‘náusea e vômito’ que tiveram sua intensidade aumentada na quarta sessão de QT. Os outros sintomas diminuíram de intensidade ao longo do tempo;
- Os sintomas de dor e cansaço, boca seca e vômito apresentaram correlações moderadas e diretamente proporcionais, com a subescala de Efetividade do sono. E, os sintomas de cansaço, dificuldade de lembrar e falta de apetite apresentaram correlações moderadas e diretamente proporcionais, com a subescala de Suplementação do sono;
- A atividade geral sofreu interferência segundo a média da intensidade, apresentando correlações moderadas e fracas inversamente proporcionais, respectivamente, com as subescalas de Distúrbios e Efetividade do sono;
- Os sintomas de dor e sonolência apresentaram correlações moderadas e diretamente proporcionais com a qualidade do sono na primeira sessão de QT; os sintomas de preocupação e boca seca apresentaram correlações fracas e moderadas diretamente proporcionais com a qualidade do sono na segunda sessão de QT; os sintomas de cansaço, preocupação, falta de ar, sonolência, boca seca e tristeza apresentaram correlações fracas e moderadas diretamente

proporcionais com a qualidade do sono na terceira sessão de QT; e os sintomas de cansaço, preocupação, falta de ar, falta de apetite, sonolência, boca seca, vômito e dormência, apresentaram correlações fracas e moderadas diretamente proporcionais com a qualidade do sono na quarta de sessão de QT.

- As atividades que sofreram interferência dos sintomas e apresentaram correlações fracas e moderadas diretamente proporcionais, na primeira, segunda, terceira e quarta sessão de QT, respectivamente, foram a atividade geral e o caminhar na primeira sessão, o relacionamento na segunda e terceira sessões e, o humor, trabalho e relacionamento na quarta sessão;
- A maior chance de relatar dor entre as sessões de QT foi 72% da segunda e da terceira sessões para a quarta sessão, de relatar cansaço é maior de 66% da primeira para a terceira sessão, o sintoma de enjôo tem 2,3 vezes mais chance de ser relatado da primeira para a terceira, a falta de ar tem 65% de chance de ser relatado da terceira para a quarta sessão, a dificuldade de lembrar das coisas tem 79% de chance de ser relatada da segunda para a quarta sessão, a sonolência tem 66% de chance de ser relatada da segunda para a quarta sessão e a boca seca tem 74% de chance ser relatada da segunda para a quarta sessão;
- Os sintomas de cansaço e preocupação se mostraram associados à má qualidade do sono. Já, os sintomas de dor, cansaço, preocupação e boca seca, se mostraram associados a problemas do sono. E, os sintomas de cansaço, dificuldade de lembrar e tristeza se mostraram associados à sonolência diurna.
- A atividade trabalho sofreu impacto dos sintomas, se mostrando associado ao relato de sonolência diurna. As associações do impacto dos sintomas nas atividades diárias não apresentaram relevância estatística, quando associados má qualidade do sono e a problemas do sono;

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, há poucos estudos longitudinais, como este, que objetivem conhecer a formação de *cluster* de sintomas em pacientes com câncer e sua relação com a qualidade do sono. Conhecer a formação de *clusters* de sintomas em pacientes em quimioterapia antineoplásica ambulatorial contribui para a melhoria da assistência prestada e no direcionamento do cuidado; uma vez que quando se conhece como os sintomas se apresentam e se relacionam, torna-se possível lançar mão de estratégias para prevenir sua ocorrência, bem como na escolha do seu tratamento.

Nesta pesquisa, o *cluster* mais estável no decorrer das quatro sessões estudadas foi ‘problemas do sono, preocupação e tristeza’; os outros sintomas se mostram instáveis durante as quatro sessões de QT, se agrupando de diferentes formas. A estabilidade da ocorrência dos sintomas, podem sugerir que sua abordagem para a prática clínica deva ser conjunta, uma vez que, em casos de *cluster* emocionais e sono’, não se adianta tratar apenas o sono, se a vertente emocional do paciente não for tratada.

Pesquisas que mostrem a relação dos sintomas com a qualidade do sono possibilitam intervenções na prática clínica, mais direcionadas e precoces, as quais contribuem no tratamento e evolução do paciente com câncer, visto a importância de sono de qualidade. Estudos com maiores populações precisam ser realizados a fim de elucidarem as evidências quanto ao mecanismo de formação dos *clusters* de sintomas.

Este estudo além de ter subsidiado o conhecimento quanto ao *cluster* de sintomas em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico ambulatorial, permitiu conhecer como esses sintomas se comportam durante as quatro primeiras sessões de QT. Assim, tornou-se evidente que um acolhimento continuado é necessário. O acolhimento deve ser realizado pela equipe multiprofissional, podendo ser feita aos pares em cada sessão de QT. Entre os profissionais da saúde que podem acolher o paciente oncológico e seus familiares, estão o enfermeiro, o psicólogo, o assistente social, o médico, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, nutricionista, como também, técnicos de enfermagem.

O *cluster* de sintomas ‘problemas do sono, preocupação e tristeza’, o qual foi o mais estável identificado nesse estudo, deve ser abordado em todas as sessões de QT, e não somente aspectos orgânicos causados pela QT, os quais muitas vezes, como os aspectos emocionais, são abordados com o paciente de forma a não permitir uma resposta mais ampla quanto aquele sintoma.

Cabe ressaltar, que não podemos aceitar que os profissionais da saúde que acolhem o paciente oncológico, aceitem como normal e esperado o surgimento dos sintomas. Os *clusters* evidenciados nesta pesquisa, como já esperados, devem ser evitados antes de sua ocorrência, a fim de não contribuir para o aumento da sua intensidade e sua perpetuação, como explica a Teoria dos Sintomas Desagradáveis.

O uso da EVA- Sono neste estudo foi importante e contribuiu para que a qualidade do sono seja melhor compreendida nos aspectos de distúrbio, suplementação e efetividade. Quando se conhece perceber ao certo o que implica na má qualidade do sono do paciente, torna-se possível dispor de medidas direcionadas e efetivas para a sua melhora.

9. REFERÊNCIAS

¹Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Incidência de câncer no Brasil. Acesso em 13jan 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>

²Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Sobrevida, estadiamento relação incidência/mortalidade. Acesso em 22 nov 2016 Disponível em: http://www1.inca.gov.br/situacao/arquivos/ocorrencia_sobrevida.pdf

³National Institute of Nursing Research. Bringing science to life: NINR strategic plan.2015 Acesso em: 12 jan 2017. Disponível em: <https://www.ninr.nih.gov/sites/www.ninr.nih.gov/files/ninrstrategic-plan-2011.pdf>

⁴ Lenz ER, Pugh LC, Milligan RA, Gift A, Suppe F. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update. *ANS AdvNursSci*. 1997 Mar;19(3):14-27.

⁵Thomas BC, Waller A, Malhi RL, Fung T, Carlson LE, Groff SL, Bultz BD. A longitudinal analysis of symptom *clusters* in cancer patients and their sociodemographic predictors. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Mar;47(3):566-78.

⁶Dodd MJ, Miaskowski C, Lee KA. Occurrence of symptom *clusters*. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004(32):76-8.

⁷Paice JA. Assessment of Symptom *Clusters* in People With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2004; 3 2:98-102.

⁸Lee SE, Vincent C, Finnegan L. An Analysis and Evaluation of the Theory of Unpleasant Symptoms. *Advances in Nursing Science*. 0(0): 1-24.

- ⁹ Fan G, Filipczak L, Chow E. Symptom *clusters* in cancer patients: a review of the literature. *CurrOncol*. 2007 Oct;14(5):173-9.
- ¹⁰ Ferreira KA, Kimura M, Teixeira MJ, Mendoza TR, da Nobrega JC, Graziani SR, et al. Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Jun;35(6):604-16.
- ¹¹ Miaskowski C, Cooper BA, Paul SM, Dodd M, Lee K, Aouizerat BE, et al. Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: a *cluster* analysis. *OncolNurs Forum*. 2006 Sep;33(5):E79-89.
- ¹² Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs Res*. 2001 Jul-Aug;50(4):222-32.
- ¹³ Chen M, Tseng HG. Symptom *clusters* in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006;14: 825–830.
- ¹⁴ Xiao C. The state of science in the study of cancer symptom *clusters*. *Eur J OncolNurs*. 2010 Dec;14(5):417-34.
- ¹⁵ Kirkova J, Aktas A, Walsh D, Davis MP. Cancer symptom *clusters*: clinical and research methodology. *J Palliat Med*. 2011 Oct;14(10):1149-66.
- ¹⁶ International Union Against Cancer (United States). *TNM Classification of malignant th tumors*. 6 ed. New York: John Wiley& Sons, 2004.
- ¹⁷ Barreto RC, Pereira GAS, Da Costa LJ, Cavalcanti HRBB. O Duplo Papel da Inflamação no Surgimento das Lesões Cancerígenas. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2011; 14 (4): 107-14.

¹⁸Traldi MC, Galvão P, Moraes SS de, Fonseca MRC da C. Demora no diagnóstico de câncer de mama de mulheres atendidas no Sistema Público de Saúde Cad. Saúde Colet., 2016, Rio de Janeiro, 24 (2): 185-191.

¹⁹Silva MC da, Marques EB, Melo L de C, Bernardo JM de P, Leite ICG. Fatores relacionados aos atrasos no diagnóstico de câncer de boca e orofaringe em Juiz de Fora/MG. Revista de Cancerologia 2009; 55(4): 329-35.

²⁰Paiva CJK de, Cesse EAP. Aspectos relacionados ao atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em uma unidade hospitalar de Pernambuco. Revista de Cancerologia 2015; 61(1): 23-30.

²¹Mystakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E., Pathiaki, M., Gennatas, K., Smyrniotis, V. et al. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. Sleep. 2007;30(6):737742.

²²Lopez V, Williams P, Larkin D. Treatment-related symptom severity and occurrences among oncology adults in Australia. Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing. 2015;2(3):144-151. doi:10.4103/2347-5625.160973.

²³Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 2011. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 110 p.

²⁴INCA. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Tratamento do Câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento>> Acesso em: 19 Dez 2016.

²⁵Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC, Zago MMF. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. Rev Esc Enferm USP. 2009; 43(3):581-7.

²⁶Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF. Fatores associados à qualidade do sono em idosos recebendo a quimioterapia. Rev. Latino-Am. Enfermagem [on line]. 2012, vol. 20, n.6, pp 1100-1108.

²⁷Sanford SD, Wagner LI, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D. Longitudinal prospective assessment of sleep quality: before, during, and after adjuvant chemotherapy for breast cancer. Supportive Care in Cancer 2013 April; 21(4): 959-967.

²⁸Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Masedu F, Valenti M, Aielli F. Sleep disturbances in advanced cancer patients admitted to a supportive/palliative care unit. Support Care Cancer. 2016 Dec 13.

²⁹ Savard J, Ivers H, Villa J, Caplette-Gingras A, Morin CM. Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. J Clin Oncol 2011;29:3580–6.

³⁰ Loha KP, Burhenne P, Hurria A, Zachariah F, Mohile SG. How do I best manage insomnia and other sleep disorders in older adults with cancer? Journal Of Geriatric Oncology, 2016;(7):413–421.

³¹Aslan O, Sanisoglu Y, Akyol M, Yetkin S. Subjective sleep quality of cancer patients. J BUON. 2010 Oct-Dec;15(4):708-14.

³²Sanford SD, Wagner L I, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D. Longitudinal prospective assessment of sleep quality: before, during, and after adjuvant chemotherapy for breast cancer. Support Care Cancer. 2013;21:959–67.

³³Bužgová R, Havelková K. Determination of needs of terminally ill patients in the hospice care. *CasopisLekaruCeskych*. 2012;151(4):190-5.

³⁴DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer*. Lippincott Williams& Wilkins/Wolters Kluwer. 2011.

³⁵World Health Organization (WHO). *Night noise Guidelines f or Europe*. 2009. 164 p.

³⁶Berger AM. Update on the state of the science: Sleep-wake disturbances in adult patients with cancer [Online]. *Oncology Nursing Forum*. 2009, 36, E165–E177.

³⁷Engstrom CA, Strohl RA, Rose L, Lewandowski L., &Stefanek ME. Sleep alterations in cancer patients. *Cancer Nursing*.1999, 22, 143–148.

³⁸Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, Davidson JR, Garland S, Samuels C, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol* 2014;25:791–800.

³⁹Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth t, Savard J, Ancoli-Israel S et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disturbance in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center—Community Clinical Oncology Program. *J ClinOncol* 2010; 28(2):292–298.

⁴⁰Boeira SF, Guimarães RM, Acioli L da R, Stipp LAC. *Cluster de Sintomas e Câncer na Pesquisa em Enfermagem: Revisão Sistemática*. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 60(4): 351-361.

⁴¹Cheng KK, Yeung RM. Impact of mood disturbance, sleep disturbance, fatigue and pain among patients receiving cancer therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*2013;22:70–8.

⁴²McMillan SC, Tofthagen C & Morgan MA. Relationships among pain, sleep disturbances, and depressive symptoms in outpatients from a comprehensive cancer center. *Oncology Nursing Forum*.2008, 35, 603–611.

⁴³Savard J & Morin C M. Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*. 2001, 19, 895– 908.

⁴⁴ Beck SL, Dudley WN &Barsevick A. Pain, sleep disturbance, and fatigue in patients with cancer: Using a mediation model to test a symptom *cluster* [Online]. *Oncology Nursing Forum*. 2005, 32, E48–E55.

⁴⁵ Hoffman AJ, Given B.A, von Eye A, Gift AG & Given CW. Relationships among pain, fatigue, insomnia and gender in persons with lung cancer. *Oncology Nursing Forum*. 2007, 34, 785–792.

⁴⁶Sharma N, Hansen CH, O'Connor M, et al. Sleep problems in cancer patients:prevalence and association with distress and pain. *Psychooncology* 2012;21:1003–9.

⁴⁷ Bottomley A, Flechtner H, Efficace F, Vanvoorden V, Coens C, Therasse P, et al. Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials. *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1697-709.

⁴⁸Kwekkeboom KL1, Cherwin CH, Lee JW, Wanta B. Mind-body treatments for the pain fatigue-sleep disturbance symptom *cluster* in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:126–38.

- ⁴⁹Monas L1, Csorba S, Kovalyo M, Zeligman R, Dror YF, Musgrave CF. The relationship of sleep disturbance and symptom severity, symptom interference, and hospitalization among Israeli in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2012;39:E361–72.
- ⁵⁰Vena C, Parker KP, Allen R, Bliwise DL, Jain S & Kimble L. Sleep-wake disturbances and quality of life in patients with advanced lung cancer. *Oncology Nursing Forum*. 2006, 33, 761–769.
- ⁵¹Babson KA, Feldner MT & Badour CL Cognitive behavioral therapy for sleep disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 2010, 33, 629–640.
- ⁵²Singh J, Sharma RK, Gupta AK. A method of REM-NREM sleep distinction using ECG signal for unobtrusive personal monitoring. *Comput Biol Med*. 2016 Nov 1;78:138-143.
- ⁵³Choi E, Park DH, Yu JH, Ryu SH, Ha JH. The Severity of Sleep Disordered Breathing Induces Different Decrease in the Oxygen Saturation During Rapid Eye Movement and Non-Rapid Eye Movement Sleep. *Psychiatry Investig*. 2016 Nov;13(6):652-658.
- ⁵⁴Woods HC, Scott H. Sleepy teens: Social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem. *J Adolesc*. 2016 Aug;51:41-9
- ⁵⁵Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jul;1261:88-96
- ⁵⁶Lange T, Born J. The immune recovery function of sleep – Tracked by neutrophil counts. *Brain, Behavior, and Immunity*;2011; 25 :14–15 Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ybrbi.

⁵⁷ Wang XS, Shi Q, Shah ND, Heijnen CJ, Cohen EN, Reuben JM et al. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*. 2014 Mar 1;20(5):1366-74.

⁵⁸ Liukkonen T, Räsänen P, Ruukonen A, Laitinen J, Jokelainen J, Leinonen M et al. C-reactive protein Levels and Sleep Disturbances: Observations Based on The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*. 2007, 69:756–761.

⁵⁹ Kim JEX, Dodd MJ, Aouizerat BE, Jahan T, Miaskowski C. A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *J Pain and Symptom Management*, 2009, 37, 715–736.

⁶⁰ National Institutes of Health. NIH State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer: Pain, depression, and fatigue. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 2002; 19, 1–29.

⁶¹ STROBE Statement. Acesso em 04 ago 2015. Disponível em: <http://www.strobe-statement.org/>

⁶² Schag C, Heinrich R, Ganz P. Karnofsky performance status revisited: reability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2(3):187-93.

⁶³ Hair JF Jr, Black WC, Babin BB, Anderson RE, Tatham RL. Análise multivariada de dados. 5ª ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.

⁶⁴ Zelenko Z, Gallagher EJ. Diabetes and Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):167-185.

⁶⁵ Naushad SM, Hussain T, Al-Attas OS, Prayaga A, Digumarti RR, Gottumukkala SR et al. Molecular insights into the association of obesity with breast cancer risk: relevance to

xenobiotic metabolism and CpG island methylation of tumor suppressor genes. *Mol Cell Biochem.* 2014 Mar 28

⁶⁶Karagozian R, Derdák Z, Baffy G. Obesity-associated mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Metabolism.* 2014 Feb 5. pii: S0026-0495(14)00036-5.

⁶⁷Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

⁶⁸Bertolazi AN. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine* 2011 Jan; 12(1):70-75.

⁶⁹Otte JL, Rand KL, Carpenter JS, Russell KM, Champion V. Factor analysis of the Pittsburgh Sleep Quality Index in breast cancer survivors. *J Pain and Symptom Management* 2013 march; 45 (3): 620-27.

⁷⁰ Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index - A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. 2 ed . *Psychiatry Research* May 1989; 28. p. 193-213.

⁷¹Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer.* 2000 Oct 1;89(7):1634-46.

⁷²Kolankiewicz ACB, Domenico EBLD, Lopes LFD, Magnago TSBS. Validação do Inventário de Sintomas do M.D. Anderson Cancer Center para a língua portuguesa. *Rev. esc. enferm. USP.* 2014; 48(6): 999-1005.

⁷³Cleeland CS. The M. D. Anderson Symptom Inventory. The University of Texas. M D Anderson Cancer Center [homepage na internet]. Texas: The M. D. Anderson Symptom Inventory; 2012 [acesso em 2015 julho 19]. Disponível em: http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/MDASI_userguide.pdf

⁷⁴Cleeland CS. The M. D. Anderson Symptom Inventory User Guide ▪ Version 1. Acesso em: 11 Jan 2017. last updated November 19, 2009 Disponível em: <https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI_userguide.pdf>

⁷⁵ Snyder-Halpern R, Verran JA. Instrumentation to describe subjective sleep characteristics in healthy subjects. *Research in Nursing and Health* 1987; 10(3):155-63.

⁷⁶ Bergamasco EC, Cruz DALM. Adaptação das Visual Analog Sleep Scales para a língua portuguesa. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [online]. 2007.15(5):998-1004.

⁷⁷Frighetto L, Marra C, Bandali S, Wilbur K, Naumann T, Jewesson P. An assessment of quality of sleep and the use of drugs with sedating properties in hospitalized adult patients. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:17. Disponível em <http://www.hqlo.com/content/pdf/1477-7525-2-17.pdf>. Acessado em 06 de fevereiro de 2015.

⁷⁸ Singleton ADM. Subjective sleep evaluation in hemodialysis patients. [master's thesis]. [Tucson, AZ]: University of Arizona; 1990. 88p. Disponível em <http://hdl.handle.net/10150/291855>. Acessado em 06 de fevereiro de 2015.

⁷⁹ Pagano M, Gauvreau K. Testes de hipóteses. In: Pagano M, Gauvreau K, organizadores. Princípios de bioestatística. São Paulo: Editora Pioneira Thomson Learning; 2004. p. 209-31.

⁸⁰ Ghisletta P, Spini D. An introduction to generalized estimating equations and an application to assess selectivity effects in a longitudinal study on very old individuals. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*; 2004; 29(4):421-437.

⁸¹ Cohen, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, 1988.

⁸² Johonson RA, Wichern DW. Applied multivariate statistical analysis. 3 ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1992.

⁸³ Maroco, J. Análise Estatística com o SPSS Statistics [Statistical Analysis with SPSS Statistics]. 5 ed. ReportNumber. Pero Pinheiro, 2011.

⁸⁴ Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466/12 de 12 de janeiro de 2012. Estabelece vários critérios sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*. 2012.

⁸⁵ Trudel-Fitzgerald C, Savard J, Ivers H. Longitudinal changes in *clusters* of cancer patients over an 18-month period. *Health Psychol*. 2014 Sep;33(9):1012-22.

⁸⁶ Sanford SD, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D, Wagner LI. Prospective longitudinal evaluation of a symptom *cluster* in breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Apr;47(4):721-30.

⁸⁷ Thomas BC, Waller A, Malhi RL, Fung T, Carlson LE, Groff SL et al. A longitudinal analysis of symptom *clusters* in cancer patients and their sociodemographic predictors. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Mar;47(3):566-78.

⁸⁸Carvalho KA, Silva BAMS, Duarte GD, Biasoli ER Miyahara GI Bernabé DG. Por que o portador de câncer atrasa para procurar atendimento? Uma visão do próprio paciente Arch Health Invest 2015;4 (SpecIss 2): 25-380.

⁸⁹Brasil. LEI Nº 12.732, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Acesso em: 11 jul 2017. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm>

⁹⁰ Organização pan-americana de saúde. Organização Mundial de Saúde. Doenças Cardiovasculares. Acesso em: 28 maio 2017. Disponível em:<http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253%3Adoencas-cardiovasculares&catid=845%3Anoticias&Itemid=839>

⁹¹PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cancer Prevention Overview (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.2016 Aug 26.

⁹²Haußmann A, Schäffeler N, Hautzinger M, Weyel B, Eigentler T, Zipfel S, et al. Religious/Spiritual Needs and Psychosocial Burden of Melanoma Patients. Psychother Psychosom Med Psychol. 2017 Apr 28.

⁹³Romito F, Cormio C, De Padova S, Lorusso V, Berio MA, Fimiani F et al. Patients attitudes towards sleep disturbances during chemotherapy. Eur J Cancer Care (Engl). 2014 May;23(3):385-93.

⁹⁴Akman T, Yavuzsen T, Sevgen Z, Ellidokuz H, Yilmaz AU. Evaluation of sleep disorders in cancer patients based on Pittsburgh Sleep Quality Index. Eur J Cancer Care (Engl). 2015 Jul;24(4):553-9.

⁹⁵Jim HS. Religion, spirituality, and physical health in cancer patients: A meta-analysis. Cancer. 2015 Nov 1;121(21):3760-8.

⁹⁶Schuster JT, Feldens VP, Iser BPM, Ghislandi GM. Esperança e depressão em pacientes oncológicos em um hospital do sul do Brasil. Revista da AMRIGS, Porto Alegre. abr.-jun. 2015;59 (2): 84-89.

⁹⁷Balsanelli ACS, Grossi SAA. Fatores preditores da esperança entre mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico. Rev Esc Enferm USP . 2016;50(6):898-904.

⁹⁸Parker KP1, Bliwise DL, Ribeiro M, Jain SR, Vena CI, Kohles-Baker MK, et al. Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2464-72.

⁹⁹Matthews EE1, Hacker ED, Otte JL, Dean GE. Agenda for Sleep Research in Older Adults With Cancer: A Conference Report. Cancer Nurs. 2016 Dec 30.

¹⁰⁰Barsevick A, Beck SL, Dudley WN, Wong B, Berger AM, Whitmer K, et al. Efficacy of an Intervention for Fatigue and Sleep Disturbance During Cancer Chemotherapy. Journal of pain and symptom management. 2010;40(2):200-216. Nao peguei

¹⁰¹Garrett K1, Dhruva A, Koetters T, West C, Paul SM, Dunn LB, et al. Differences in Sleep Disturbance and Fatigue Between Patients with Breast and Prostate Cancer at the Initiation of Radiation Therapy. Journal of pain and symptom management. 2011;42(2):239-250.

¹⁰² George GC, Iwuanyanwu EC, Anderson KO, Yusuf A, Zinner RG, Piha-Paul SA et al. Sleep quality and its association with fatigue, symptom burden, and mood in patients with advanced cancer in a clinic for early-phase oncology clinical trials. *Cancer*. 2016 Nov 15;122(21):3401-3409.

¹⁰³ Yennurajalingam S, Tayjasanant S, Balachandran D, Padhye NS, Williams JL, Liu DD et al. Association between Daytime Activity, Fatigue, Sleep, Anxiety, Depression, and Symptom Burden in Advanced Cancer Patients: A Preliminary Report. *J Palliat Med*. 2016 Aug;19(8):849-56.

¹⁰⁴ Rodrigues AR, Trufelli DC, Fonseca F, de LC, Del Giglio A. Fatigue in Patients With Advanced Terminal Cancer Correlates With Inflammation, Poor Quality of Life and Sleep, and Anxiety/Depression. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015 Aug 30.

¹⁰⁵ Reinsel RA, Starr TD, O'Sullivan B, Passik SD, Kavey NB. Polysomnographic Study of Sleep in Survivors of Breast Cancer. *J Clin Sleep Med*. 2015 Dec 15;11(12):1361-70.

¹⁰⁶ Garbarino S, Lanteri P, Durando P, Magnavita N, Sannita WG. Co-Morbidity, Mortality, Quality of Life and the Healthcare/Welfare/Social Costs of Disordered : A Rapid Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Aug 18;13(8).

¹⁰⁷ Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, Walsh JK; Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012 Jun 1;35(6):727-34.

¹⁰⁸ Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev*. 2010 Jun;14(3):191-203.

¹⁰⁹Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Feb;59(2):131-6.

¹¹⁰Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001 Jan;12(1):74-7.

¹¹¹Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep*. 2004 May 1;27(3):440-4.

¹¹²Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Oct 17;93(20):1557-62.

¹¹³Blask, DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Medicine Reviews*,13(4): 257-64.

¹¹⁴Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Oct 17;93(20):1563-8.

¹¹⁵Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(13):2023-32.

¹¹⁶Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 4;95(11):825-8.

¹¹⁷Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 15;164(6):549-55.

¹¹⁸Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer*. 2008 Nov 4;99(9):1502-5.

¹¹⁹Wang SY, Tsai CM, Chen BC, Lin CH, Lin CC. Symptom *clusters* and relationships to symptom interference with daily life in Taiwanese lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Mar;35(3):258-66.

¹²⁰Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Kimura F. Symptom prevalence and longitudinal follow-up in cancer outpatients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009 May;37(5):823-30.

¹²¹Wang XS, Fairclough DL, Liao Z, Komaki R, Chang JY, Mobley GM et al. Longitudinal study of the relationship between chemoradiation therapy for non-small-cell lung cancer and patient symptoms. *J Clin Oncol*. 2006 20 de setembro; 24 (27): 4485-91.

¹²²Zhou T, Yang K, Thapa S, Liu H, Wang B, Yu S. Differences in Symptom Burden Among Cancer Patients With Different Stages of Cachexia. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 53(5): 919-26.

¹²³Okun ML, Reynolds CF, Buysse DJ, Monk TH, Mazumdar S, Begley A et al. Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosom Med*. 2011 Feb-Mar;73(2):142-50.

¹²⁴Chemotherapy for Breast Cancer.American Cancer Society. Acesso em: 01 jun 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>

¹²⁵Farinhas GV, WendlingMI, Dellazzana-Zanon LV. Impacto psicológico do diagnóstico de câncer na família: um estudo de caso a partir da percepção do cuidador. Pensando famílias. 201; 17(2), 111-129.

¹²⁶De Oliveira LSK, MarchioroLAFN, Dupas G, Boer CD. Apoio social à família do paciente com câncer: identificando caminhos e direções. Revista Brasileira de Enfermagem. 2013 Abril; 63 (2): 290-299

¹²⁷Ziguer MLPS, De Bortoli CFC, Prates LA. Sentimentos e expectativas de mulheres após diagnóstico de câncer de mama. Espaço para a saúde – revista de saúde pública do paraná. Londrina, julho 2016; 17(1):107-12.|

¹²⁸Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Cadernos de Psicologia. Sofrimento psíquico do paciente oncológico: o que há de específico? Número 2 . Rio de Janeiro, RJ 2014.Acesso em: 22 nov 2016. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/Cadernos_de_Psicologia_internet.pdf

¹²⁹Balmer C, Griffiths F, Dunn J. A qualitative systematic review exploring lay understanding of cancer by adults without a cancer diagnosis. J AdvNurs. 2014 Aug;70(8):1688-701.

¹³⁰Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.

- ¹³¹ Deshields TL1, Potter P, Olsen S, Liu J. The persistence of symptom burden: symptom experience and quality of life of cancer patients across one year. *Support Care Cancer*. 2014 Apr;22(4):1089-96.
- ¹³² Molassiotis A, Farrell C, Bourne K, et al: An exploratory study to clarify the *cluster* of symptoms predictive of chemotherapy-related nausea using random forest modeling. *J Pain Symptom Manage* 44:692-703, 2012.
- ¹³³ Chiu L, Chow R, Popovic M, et al: Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 24:2381-2392, 2016.
- ¹³⁴ Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL: Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013, 39:974–84.
- ¹³⁵ Cata JP, Weng HR, Lee BN, Reuben JM, Dougherty PM. Achados clínicos e experimentais em humanos e animais com neuropatia periférica induzida por quimioterapia. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72 : 151-169.
- ¹³⁶ Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2014 jul; 67(1), 4–7.
- ¹³⁷ Chemotherapy-related Nausea and Vomiting. American Cancer Society [internet]. Acesso em: 02 jun 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/nausea-and-vomiting/chemo-and-nausea-vomiting.html>
- ¹³⁸ Beck SL, Berger AM, Barsevick AM, Wong B, Stewart KA, Dudley WN. Sleep quality after initial chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18(6):679–689.

¹³⁹Chen ML, Yu CT, Yang CH. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer*. 2008;62(3):391–400.

¹⁴⁰Palesh OG, Mustian KM, Peppone LJ, et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: a trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med*. Epub August 1, 2012

¹⁴¹ Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):292–298

¹⁴²Fatigue and cancer drugs. Cancer research UK [internet]. Acesso em: 02 jun 2017. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/side-effects/fatigue>

¹⁴³ Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniatsowski B et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology* 2005; 14: 464–77.

¹⁴⁴ Tim A. Ahles, James C. Root, and Elizabeth L. Ryan. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J Clin Oncol* 30:3675-3686

¹⁴⁵Chemo Brain. American Cancer Society. ization [internet]. Acesso em: 02 jun 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/changes-in-mood-or-thinking/chemo-brain.html>

¹⁴⁶ Sleeping Problems: Hypersomnia or Somnolence Syndrome or Nightmares. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [internet]. Acesso em: 02 jun 2017.

Disponível em: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/side-effects/sleeping-problems-hypersomnia-or-somnolence-syndrome-or-nightmares>

¹⁴⁷The Importance of Dental Health. Cancer care organization [internet]. Acesso em: 02 jun 2017. Disponível em: http://www.cancercare.org/publications/269-the_importance_of_dental_health

¹⁴⁸ Dry Mouth. Breast câncer organization [internet]. Acesso em: 02 jun 2017. Disponível em: http://www.breastcancer.org/treatment/side_effects/dry_mouth

¹⁴⁹Honda M, Miura A, Izumi Y, Kato T, Ryotokuji T, Monma K, et al. Doxorubicin, cisplatin, and fluorouracil combination therapy for metastatic esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus 2010; 23: 641-645

¹⁵⁰Untura LP, Rezende LF. A Função Cognitiva em Pacientes Submetidos à Quimioterapia: uma Revisão Integrativa Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(2): 257-265.

¹⁵¹Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin HY, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. Journal of Clinical Oncology 2015 33:18, 2021-2027

¹⁵²Orri M, Sibeoni J, Bousquet G, Labey M, Gueguen J, Laporte C et al. Crossing the perspectives of patients, families, and physicians on cancer treatment: A qualitative study. Oncotarget. 2016 Oct 19.

¹⁵³ Johns N, Dixon JM. Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy? Eur J SurgOncol. 2016 Nov;42(11):1636-1641.

¹⁵⁴Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *GeburtshilfeFrauenheilkd*. 2016 Oct;76(10):1065-1073.

¹⁵⁵Lim JW. The impact of comorbidity on the relationship between life stress and health-related quality of life for Chinese- and Korean-American breast cancer survivors. *Ethn Health*. 2016 Oct 21:1-17.