

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Henriqueta Vieira van Keulen

**Intervenção nutricional rica em triptofano melhora o sono profundo de mulheres em
tratamento do câncer de mama.**

Juiz de Fora
2024

Henriqueta Vieira van Keulen

Intervenção nutricional rica em triptofano melhora o sono profundo de mulheres em tratamento do câncer de mama.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito à obtenção do título de doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Aline Silva de Aguiar

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

van Keulen, Henriqueta Vieira.

Intervenção nutricional rica em triptofano melhora o sono profundo de mulheres em tratamento do câncer de mama / Henriqueta Vieira van Keulen. -- 2024.

132 p. : il.

Orientadora: Aline Silva de Aguiar

Coorientador: Renato Moreira Nunes

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2024.

1. Câncer de mama. 2. Insônia. 3. Triptofano. 4. Alimentação e Nutrição. I. Aguiar, Aline Silva de, orient. II. Nunes, Renato Moreira, coorient. III. Título.

Henriqueta Vieira van Keulen

Intervenção Nutricional Rica em Triptofano Melhora o Sono Profundo de Mulheres em Tratamento do Câncer de Mama.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.
Área de concentração: Saúde Coletiva

Aprovada em 10 de abril de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Aline Silva de Aguiar - Orientadora Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Renato Moreira Nunes
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Mayla Cardoso Fernandes Toffolo
Universidade Federal de Ouro Preto

Prof.^a Dra. Erika Simone Coelho Carvalho
Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica

Prof.^a Dra. Michele Pereira Netto
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Nathércia Percegoni
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Ana Livia de Oliveira
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Gabriela Amorim Pereira Sol
Centro Universitário Governado Ozanam Coelho

Prof. Dr. Luiz Antônio Alves de Menezes Júnior
Universidade Federal de Ouro Preto

Juiz de Fora, 13/03/2024.



Documento assinado eletronicamente por Aline Silva de Aguiar, Usuário Externo, em 12/04/2024, às 10:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mayla Cardoso Fernandes Toffolo, Usuário Externo, em 12/04/2024, às 14:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Ana Livia de Oliveira, Professor(a), em 16/04/2024, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por ERIKA SIMONE COELHO CARVALHO, Usuário Externo, em 17/04/2024, às 09:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Renato Moreira Nunes, Professor(a), em 23/04/2024, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti, Professor(a), em 25/04/2024, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 1749131 e o código CRC 8135B1E0.

O caminho para chegar até aqui foi longo e muitas vezes cheio de insegurança pelas dificuldades que se enfrenta em um ensaio clínico. Mas a quem vou dedicar este processo, não me deixou desistir!!

Dedico este estudo às pacientes que estavam em tratamento do câncer de mama e que se prontificaram a participar desta pesquisa. Vibraram junto comigo a cada pequena mudança da rotina pesada de um tratamento oncológico e que acreditaram que a ciência pode ajudar a devolver qualidade de vida para elas e para as que passarão por este processo.

Dedico esta pesquisa à Nutrição oncológica que a cada dia avança nos estudos destacando seu potencial para compor uma equipe multiprofissional que orienta, acompanha e cuida do paciente, reconhecendo suas necessidades e ensinando que o “ato de comer” seja sinônimo de prazer, de memórias afetivas e de saúde.

Dedico este momento à uma saúde com igualdade, que busca prover as mesmas oportunidades para todas as pessoas, independente de suas necessidades, mas também a uma saúde com equidade visando o ajuste do desequilíbrio, considerando as particularidades de cada indivíduo e promovendo a equiparação entre os meios de alcançar um mesmo resultado.

AGRADECIMENTOS

É com o coração cheio de alegria que chego até aqui para agradecer à Deus e às pessoas que foram o meu pilar de segurança, de apoio e de conforto em todos os momentos.

Primeiramente agradeço ao meu marido Guilherme, pelo incentivo, pela força, pelo amor que sempre dedicou a mim e por me ensinar que é preciso ter equilíbrio emocional para enxergar o caminho mais fácil e prático dos resultados. Ele esteve presente em todos os momentos, mesmo que de longe, não me deixando nem pensar em desistir!!

Às minhas filhas Carol e Bia, por entenderem meus momentos intermináveis de estudo, por me receberem sempre com um sorriso confortante e por me amarem incondicionalmente.

À minha mãe por participar e vibrar com todas as minhas duras conquistas.

À minha orientadora, professora Dra. Aline Silva de Aguiar pelo acolhimento e confiança que dedicou aos meus estudos e por compartilhar momentos de discussão com paciência.

Ao meu coorientador Dr. Renato Moreira Nunes pela sua amizade e que com sua experiência profissional engrandeceu esta pesquisa com seus saberes.

À Jessica Pereira Silva, aluna do curso de Nutrição da UFJF, pela sua disponibilidade e contribuição da construção do material educativo e metodológico desta pesquisa.

À equipe multiprofissional do Centro de Oncologia Monte Sinai e em especial à Dra. Cristiane Meurer e Dra. Andrea Nicolato que sempre acreditaram e confiaram no meu trabalho.

Ao Hospital ASCOMCER pela disponibilidade de seus setores à esta pesquisa.

A todos os médicos que acreditaram no meu potencial e indicaram seus pacientes à esta pesquisa.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Saúde Coletiva pelos conhecimentos e aprendizado durante este processo de doutorado.

Ao Grupo de Pesquisas em Nutrição Translacional (GPNUTT) pelas trocas de experiências muito valiosas durante nossas reuniões.

Aos componentes da minha banca de qualificação e defesa da tese, pela disponibilidade e contribuições valiosas que enriqueceram esta pesquisa.

À todas as voluntárias que participaram desta pesquisa. Sem vocês, ela não seria concluída.

E por fim, a cada um que de alguma forma cruzou meu caminho e me ajudou a ser quem eu sou hoje, minha eterna gratidão!!

“Conheça todas as teorias e domine todas as técnicas, mas quando tocares uma alma humana, seja apenas outra alma humana” (JUNG, C. G., 1995, p. 5).

RESUMO

A insônia afeta a maioria das mulheres em tratamento do câncer de mama (CM) e tem sido amplamente associada à depressão, dor, cansaço e fadiga. Acredita-se que intervenções nutricionais específicas podem modular positivamente e melhorar as variáveis do sono, auxiliando no tratamento e qualidade de vida. O estudo analisou o efeito de uma intervenção nutricional rica em triptofano na qualidade do sono em mulheres em tratamento do CM. Participaram 50 mulheres em tratamento do CM, maiores de 18 anos de idade, selecionadas nos centros de tratamento da rede pública e privada de Juiz de Fora – MG. As participantes foram divididas em dois grupos: Grupo Dieta do Sono (GDS), que recebeu um plano alimentar facilitador do sono e Grupo Controle (GC) que recebeu um plano alimentar construído com base nos dados de hábitos alimentares, porcionamentos e horários de refeições. O sono foi monitorado com o relógio *Mi Smartwatch Band 4C*[®]. Na comparação entre grupos, observou-se maior tempo de sono total a favor de GDS nas semanas quatro e cinco da intervenção (GDS=474,88 min.; GC=446,81 min.; $p=0,007$; GDS=467,32 min.; GC=439,50 min.; $p=0,010$). GDS apresentou maior tempo de sono leve em relação a GC na quarta e na quinta semanas (GDS=320,20 min.; GC=293,06 min.; $p=0,003$; GDS=322,38 min.; GC=287,16 min.; $p=0,001$). GDS apresentou menor tempo acordado que GC na quarta semana (GDS=12,99 min.; GC=48,64 min.; $p=0,035$). Na comparação intragrupos foi identificada diferença significativa ($p = 0,011$) no tempo acordado do pré (10,53 min.) para o pós-intervenção (5,94 min.) para GDS. Na comparação da quantidade de triptofano no plano alimentar de um dia, proposto para GDS, observou-se aumento estatisticamente significativo ($p=0,001$) do momento pré (2035,04 mg/dia) para o pós-intervenção (4036,55 mg/dia). A mesma condição foi observada no plano alimentar de GC (pré=1063,78 mg/dia; pós=1499,94 mg/dia; $p=0,015$), sendo que a quantidade de triptofano nos alimentos deste grupo não se equiparou à quantidade mínima de GDS. Os resultados encontrados parecem demonstrar melhora na qualidade do sono com a dieta facilitadora do sono, o que pode permitir melhora da qualidade de vida e maior suporte para o tratamento do câncer. Demonstrou-se uma estratégia que permite investir em prescrições de alimentos de fácil acesso que favorecem o aumento do consumo de triptofano, considerando a possibilidade de aplicabilidade em populações em estado de vulnerabilidade, como no tratamento do CM.

Palavras-chave: Câncer de mama. Insônia. Triptofano. Alimentação e Nutrição.

ABSTRACT

Insomnia affects most women undergoing treatment for breast cancer (BC) and has been widely associated with depression, pain, tiredness, and fatigue. It is believed that specific nutritional interventions can positively modulate and improve sleep variables, aiding treatment, and quality of life. The study analyzed the effect of a sleep-facilitating nutritional intervention on women undergoing treatment for BC. The participants were 50 women undergoing treatment for BC, over 18 years of age, selected from public and private treatment centers in Juiz de Fora - MG. The participants were divided into two groups: the Sleep Diet Group (SDG), which received a sleep-facilitating diet plan, and the Control Group (CG), which received a diet plan based on data on eating habits, portions, and mealtimes. Sleep was monitored using the Mi Smartwatch Band 4C[®]. In the comparison between groups, a greater total sleep time was observed in favor of SDG in weeks four and five of the intervention (SDG=474.88 min; CG=446.81 min; $p=0.007$; SDG=467.32 min; CG=439.50 min; $p=0.010$). SDG had more light sleep time than CG in the fourth and fifth weeks (SDG=320.20 min; CG=293.06 min; $p=0.003$; SDG=322.38 min; CG=287.16 min; $p=0.001$). SDG showed less time awake than CG in the fourth week (SDG=12.99 min.; CG=48.64 min.; $p=0.035$). In the intra-group comparison, a significant difference ($p = 0.011$) was found in the time awake from pre (10.53 min) to post-intervention (5.94 min) for SDG. When comparing the amount of tryptophan in the one-day food plan proposed for GDS, there was a statistically significant increase ($p=0.001$) from pre (2035.04 mg/day) to post-intervention (4036.55 mg/day). The same condition was observed in the CG diet plan (pre=1063.78 mg/day; post=1499.94 mg/day; $p=0.015$), being that amount of tryptophan in this group's food did not match the minimum amount of GDS. The results found seem to demonstrate an improvement in sleep quality with the sleep-facilitating diet, which could improve quality of life and provide greater support for cancer treatment. It has been shown to be a strategy that makes it possible to invest in easily accessible food prescriptions that favor increased consumption of tryptophan and melatonin, considering the possibility of its applicability to populations in a state of vulnerability, such as in the treatment of cancer.

Keywords: Breast cancer. Insomnia. Food and Nutrition.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Dados descritivos de idade, peso e IMC das participantes do estudo.....	75
Tabela 02	Dados descritivos sobre a idade, peso e IMC antes e após a intervenção e diferenças estatísticas das características antropométricas entre os grupos GDS e GC.....	75
Tabela 03	Dados descritivos sobre a idade, peso e IMC antes e após a intervenção e diferenças estatísticas das características antropométricas entre as participantes do atendimento privado e público.....	76
Tabela 04	Dados descritivos sobre o estado civil das participantes do atendimento privado e público.....	76
Tabela 05	Dados descritivos sobre o grau de instrução das participantes do atendimento privado e público.....	76
Tabela 06	Dados descritivos e comparativos sobre a renda das participantes do atendimento privado e público.....	77
Tabela 07	Comparação pré e pós-intervenção intra e entre grupos da oferta de Triptofano (mg/dia) na dieta.....	81
Tabela 08	Comparação de tempo de sono total, sono profundo, sono leve e tempo acordado nos momentos pré e pós-intervenção, intra e entre grupos.....	82
Tabela 09	Comparação intra e entre grupos dos valores de sono total, profundo, leve e tempo acordado entre GDS e GC na rede de atendimento privada.....	82
Tabela 10	Comparação intra e entre grupos dos valores de sono total, profundo, leve e tempo acordado entre GDS e GC na rede de atendimento pública.....	83
Tabela 11	Dados sobre A Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) dos momentos pré e pós-intervenção de GDS e GC.....	83
Tabela 12	Dados sobre Índice de Gravidade da Insônia (IGI) dos momentos pré e pós-intervenção do GDS.....	84
Tabela 13	Dados sobre Índice de Gravidade da Insônia (IGI) dos momentos pré e pós-intervenção do GC.....	84
Tabela 14	Dados sobre a Escala de Epworth dos momentos pré e pós-intervenção do GDS.....	85
Tabela 15	Dados sobre a Escala de Epworth dos momentos pré e pós-intervenção do GC.....	85

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Estágios do sono NREM.....	29
Quadro 2	Características gerais dos sonos NREM e REM.....	30
Figura 1 (artigo)	Esquema da relação do sono, alimentação e produção da melatonina	38
Figura 2 (artigo)	Diagrama do Fluxo PRISMA.....	41
Quadro 1 (artigo)	Descrição dos artigos selecionados para a revisão.....	42
Figura 1	Esquema da relação do sono, alimentação e produção da melatonina.....	60
Quadro 3	Protocolos utilizados no tratamento do câncer de mama durante a coleta de dados e seus principais efeitos colaterais....	65
Figura 2	Organograma dos procedimentos da coleta dos dados.....	68
Quadro 4	Alimentos e porções recomendadas no plano alimentar de GDS.....	70
Figura 3	Gráfico de sono com os valores de sono total, sono profundo e sono leve dl aplicativo indicado pela empresa Xaiomi.....	73
Gráfico 1	Dados descritivos sobre a profissão das participantes do atendimento privado e público.....	77
Gráfico 2	Distribuição dos valores de sono total de GDS e GC durante o período de análise do sono.....	78
Gráfico 3	Distribuição dos valores de sono profundo de GDS e GC durante o período de análise do sono.....	78
Gráfico 4	Distribuição dos valores de sono leve de GDS e GC durante o período de análise do sono.....	79
Gráfico 5	Distribuição dos valores de tempo acordado de GDS e GC durante o período de análise do sono.....	80

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	OBJETIVO GERAL.....	15
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
1.3	HIPÓTESE.....	16
1.4	JUSTIFICATIVA.....	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	EPIDEMIOLOGIA, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA.....	17
2.2	CÂNCER DE MAMA NA SAÚDE COLETIVA.....	19
2.2.1	Linha de cuidados do tratamento do câncer de mama na Saúde Coletiva.....	23
2.2.2	Tempo de início de tratamento.....	24
2.3	TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE.....	26
2.4	INSÔNIA E DISTÚRBIOS DO SONO.....	29
2.4.1	Insônia e distúrbios do sono no câncer de mama.....	32
2.5	MELATONINA E TRIPTOFANO: SUPLEMENTAÇÃO.....	35
2.6	ALIMENTAÇÃO FACILITADORA DO SONO: O QUE HÁ NA LITERATURA?.....	56
3	MÉTODO.....	62
3.1	DELINEAMENTO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	62
3.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	63
3.3	PROCEDIMENTOS.....	64
3.4	INSTRUMENTOS.....	70
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	74
4	RESULTADOS.....	75
5	DISCUSSÃO.....	86
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICES.....	107
	ANEXOS.....	122

1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de morte no mundo. A incidência, a morbidade hospitalar e a mortalidade são medidas de controle para a vigilância epidemiológica que permitem analisar a ocorrência, a distribuição e a evolução das doenças. Um componente estratégico para o planejamento eficiente e efetivo dos programas de prevenção e controle de câncer no Brasil é o conhecimento das informações sobre o perfil dos diferentes tipos de câncer e a caracterização das possíveis mudanças deste cenário ao longo do tempo. A base para a construção desses indicadores são os números provenientes, principalmente, dos Registros de Câncer e do Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM/MS (INCA, 2023).

Em 2015, 8,8 milhões de pessoas morreram de câncer, sendo que 70% dessas mortes foram nos países de baixa e média renda. Em 2018, os cinco tipos de cânceres mais comuns no mundo que levaram as mulheres a óbito foram o de mama, pulmão, cólon, reto e colo do útero. Porém, esses tipos de cânceres podem ser detectados precocemente, tratados e curados (WHO, 2018). O câncer de mama (CM) segue na frente tanto com maior incidência pela sua localização primária (29,5%) como em mortalidade (16,1%) (INCA, 2019).

O CM é o mais incidente em mulheres de todas as regiões do Brasil, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste. Para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022). Estima-se que 30 a 50% dos cânceres são evitados pelas medidas de saúde pública, como a imunização contra infecções causadoras de câncer e também pela escolha de um estilo de vida saudável (INCA, 2019).

As causas do câncer podem ser variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando inter-relacionadas. As causas externas referem-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas (INCA, 2018). De modo geral, tem sido descrito na literatura, que alguns fatores de risco são clássicos e conhecidos, como a obesidade, a exposição indevida à radiação solar e nuclear, o uso de agentes químicos industriais, o etilismo, o tabagismo o sedentarismo e uma dieta inadequada, sendo importante destacar que são frequentemente realizadas campanhas para o combate a esses agentes para que este alerta seja replicado pelos profissionais da saúde, com atenção à população em geral (INCA, 2019).

A abordagem terapêutica para o CM é geralmente a quimioterapia, a radioterapia e a terapia hormonal como parte do tratamento primário, além da cirurgia. Sabe-se que existe uma

mudança na prevalência de insônia durante o processo oncológico e esta é mais prevalente durante a fase do tratamento, principalmente durante a quimioterapia (PALESH *et al.*, 2012). Esta afirmação é corroborada no estudo de Savard *et al.* (2011), que encontraram uma maior prevalência de insônia em pacientes com CM do que em pacientes com outros tipos de câncer, atingindo uma taxa de 42 e 69%. Os autores afirmaram, também, que essa taxa mais elevada poderia ser decorrente da existência de mais fatores predisponentes, como sexo feminino, idade avançada, além de fatores precipitantes.

A insônia afeta entre 30% e 60% dos pacientes com câncer, 23% a 46% das mulheres sobreviventes do CM e tem sido amplamente associada à depressão, dor, cansaço e fadiga, sendo o sofrimento psicológico o mais destacado (BARDWELL *et al.*, 2008; DAVIS *et al.*, 2014; FLEMING *et al.*, 2019). No entanto, pouco se sabe a respeito dos fatores associados ao seu desenvolvimento, não deixando claro como a insônia se desenvolve primeiro, pois os fatores precipitantes mencionados anteriormente (dor, depressão, fadiga) contribuem para a insônia, e a própria insônia pode produzir maior fadiga, dor e depressão, tornando-se um ciclo difícil de ser rompido. É necessário portanto, um maior entendimento da insônia relacionada ao câncer, pois este distúrbio pode reduzir a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes.

Ainda, segundo o estudo de Savard *et al.* (2015), as pacientes em tratamento do CM, apresentaram resultado significativo relacionado a insônia e uma variedade de situações somatizadas, concluindo assim, que os tratamentos do câncer e seus efeitos colaterais podem contribuir para o agravamento dos sintomas de insônia. Embora a etiologia da insônia comórbida com câncer seja provavelmente multifatorial, os resultados deste estudo sugeriram que os tratamentos adjuvantes do câncer podem estar associados ao aumento da gravidade da insônia como mediador de seus efeitos colaterais. A associação da insônia a vários outros fatores e sem o tratamento de suporte, podem aumentar o risco de recorrência do CM (LOWERY-ALLISON *et al.*, 2018; PALESH *et al.*, 2014), lembrando que este constitui um grave problema de saúde pública, devido às altas prevalências e aos gastos com o tratamento.

Especialmente no CM, a incidência em mulheres mais jovens e as taxas de recidiva após tratamento, vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas e tais fatos podem ser modificados a partir da adoção de hábitos que gerem um estilo de vida mais saudável. Neste sentido, são muitas as possibilidades de intervenção, como por exemplo, mudanças dos hábitos alimentares e prática de atividade física, que podem contribuir com efeitos benéficos contra a multiplicidades dos sintomas da quimioterapia, como a modulação de hormônios que atuam diretamente no metabolismo, a inflamação gerada pelo tratamento e o controle da imunidade (GURGEL *et al.*, 2018).

O consumo de alimentos ricos em melatonina e triptofano pode não somente melhorar a qualidade do sono quanto proporcionar outros benefícios à saúde. A combinação desses alimentos e uma distribuição adequada dos mesmos ao longo do dia, podem contribuir para a prevenção e tratamento de doenças (MENG *et al.* 2017; PEUHKURI; SIHVOLA; KORPELA, 2012). Alimentos de baixo custo que compõem a base da nossa dieta (frutas, vegetais, grãos integrais e fontes de proteína com baixo teor de gordura) podem potencializar esta condição, uma vez que o triptofano é o aminoácido obrigatório para que o organismo possa produzir a serotonina, precursora da melatonina.

Embora as pesquisas se apoiem em suplementação e fontes alimentares com nutrientes que podem modular o sono, tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos com comorbidades, ainda não foram realizados até o presente momento, estudos com intervenção nutricional com pacientes em tratamento do CM. Diante dessa perspectiva, apesar do número considerável de estudos que avaliam os efeitos colaterais durante o tratamento do CM, até o presente momento não foram encontrados delineamentos de ações preditivas que possam controlar e diminuir o grau de insônia, assim como controlar o nível de fadiga e que contribuam com o tratamento anticâncer destas pacientes.

Portanto, ficou evidente a existência de uma lacuna sobre a atenção e cuidados clínicos para a melhora do sono de mulheres com CM, que podem desgastar emocionalmente e fisiologicamente o estado de saúde destas pacientes, durante o tratamento.

1.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito de uma intervenção nutricional facilitadora do sono em mulheres em tratamento do CM.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil socioeconômico das mulheres que participaram do estudo;
- Analisar e comparar semanalmente a qualidade do sono de mulheres em tratamento do CM nos grupos intervenção (GDS) e controle (GC);
- Analisar e comparar a quantidade de triptofano proposta na intervenção nutricional facilitadora do sono de mulheres em tratamento do CM;
- Comparar a qualidade do sono de mulheres em tratamento do CM alocadas nos grupos intervenção (GDS) e controle (GC), antes e após a intervenção;

- Comparar a qualidade do sono de mulheres em tratamento do CM alocadas na rede privada e na rede pública, antes e após a intervenção;
- Comparar, entre e intragrupos, o nível de fadiga, o índice de gravidade de insônia e a sonolência diurna de mulheres em tratamento do CM antes e após a intervenção.
- Correlacionar o índice de gravidade de insônia com a sonolência diurna de mulheres em tratamento de CM antes e após a intervenção.

1.3 HIPÓTESE

Mulheres em tratamento para o CM que recebessem uma intervenção nutricional facilitadora do sono apresentariam melhora significativa na qualidade do sono e no nível de fadiga em comparação às mulheres que não recebessem esta orientação nutricional específica para melhora da qualidade do sono.

1.4 JUSTIFICATIVA

Devido à experiência na área da nutrição oncológica, lidando com as dificuldades relatadas pelas pacientes de CM em relação à fadiga, distúrbios do sono e a insônia, e considerando também a existência de poucos estudos nesta temática, percebeu-se a necessidade de investigar e propor uma abordagem nutricional direcionada para a melhora da qualidade do sono, o cuidado e promoção da saúde das pacientes que fazem tratamento oncológico, tanto na rede particular quanto na rede pública.

O presente estudo se faz relevante uma vez que os resultados encontrados poderão beneficiar as pacientes com câncer de mama, através do controle e diminuição dos efeitos colaterais do tratamento que impactam no sono e na fadiga, melhorando assim, os índices de saúde desta população e reduzindo custos relacionados ao tratamento. Os resultados encontrados contribuirão para o entendimento do processo de saúde e doença, possibilidade de ações públicas, linhas de cuidados e processos interventivos na Saúde Coletiva, assim como a realização de novas pesquisas que podem gerar dados e utilizá-los com as sobreviventes desta doença mundialmente prevalente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O presente estudo buscou estruturar os tópicos de referência com base em documentos publicados nas principais bases de dados. Para tanto, foram considerados artigos de revisão, experimentos, estudos transversais e longitudinais que tiveram seres humanos como sujeitos das pesquisas.

2.1 EPIDEMIOLOGIA, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O CM vem confirmando sua previsão, aumentando a cada ano a carga de câncer em mulheres, atingindo 535.341 vidas, resultando em 14,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, e tornando-o uma das maiores causas de mortalidade e morbidade em mulheres em todo o mundo. A sua incidência está aumentando não apenas nos países desenvolvidos, mas também nos países em desenvolvimento e embora tenha melhorado, a taxa de sobrevivência do CM, apresenta padrões distintos e heterogêneos em diferentes países devido a fatores como a falta de triagem, detecção em estágio inicial e custo-benefício do tratamento (SHARMA, 2019).

A Organização Pan-americana da Saúde destaca que o CM aparece em segundo lugar em relação a taxa de mortalidade, com 15,1%. Em 2016, foram registrados, no Brasil, 16.069 óbitos por CM, sendo que a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022, aponta que este tipo de câncer, como esperado, acometerá em torno de 29,7% das mulheres (TEIXEIRA; GONDINHO, 2020).

A taxa bruta de mortalidade por essa neoplasia foi de 11,71 óbitos/100.000 mulheres no país, em 2021, mas variou entre as regiões geográficas, onde as maiores taxas observadas foram nas regiões Sul e Sudeste (12,43 e 12,69 óbitos/100.000 mulheres, respectivamente), seguidas do Nordeste (10,75 óbitos/100.000 mulheres), Centro-Oeste (10,90 óbitos/100.000 mulheres) e Norte (8,59 óbitos/100.000 mulheres). A queda observada nos anos de 2020 e 2021 possivelmente se relaciona à pandemia, cujos óbitos por Covid-19 podem ter sido uma causa concorrente (INCA, 2022).

O registro nacional de câncer é um desafio para países em desenvolvimento, especialmente para o Brasil com suas dimensões continentais, por isso, a estratégia utilizada é manter e reforçar os centros de informação (Registros de Câncer de Base Populacional e Hospitalares – RCBP/RHC), que permitam monitorar a situação do câncer em todo o país, dimensionando a sua magnitude como problema de saúde pública (INCA, 2022; MELILLO *et al.*, 2020).

Mesmo com a regulamentação de um sistema de saúde unificado, desde a década de 1980, já existiam programas para a detecção e tratamento do CM. Porém, foram fortalecidos com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), através da criação e aplicação de leis, tanto para o controle e efetivação de programas, como também para o rastreamento precoce e o tratamento da doença no sistema público de saúde. É importante destacar que, uma das principais políticas desenvolvidas e que teve grande destaque, foi a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer, instituída no Brasil em 2013, objetivando identificar e intervir sobre os determinantes de saúde para os diversos tipos de câncer e suas ações intersetoriais de promoção da saúde e a qualidade de vida (ALVES; MENDONÇA, 2021).

Analizando e caracterizando o CM particularmente como um grave problema de saúde pública no Brasil, e que este reflete também nos estados e municípios, faz-se necessário o planejamento para a intervenção dos órgãos de governo, de todas as esferas e organização do sistema de saúde, para que a promoção do acesso seja de forma universal e equitativo, garantindo assim, a saúde como um suporte público e um direito individual e coletivo (ALVES; MENDONÇA, 2021).

O diagnóstico precoce determina crucialmente o estágio do CM e difere acentuadamente entre os países. Cerca de 75% das mulheres nos países em desenvolvimento são diagnosticadas nos estágios III e IV, o que resulta em um pior prognóstico (SHARMA, 2019). De acordo com estudos, os custos totais do câncer no Brasil em 2017, considerando despesas do SUS e saúde suplementar, foram de 1% do PIB. No entanto, a análise de custos demonstra que, o tratamento do CM gera uma economia de 20% quando diagnosticado no estadio I, em comparação ao estadio III. Através desses dados, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe medidas de ações estratégicas por meio de evidências clínicas com o intuito de estruturar o enfrentamento ao câncer. (TEIXEIRA; GONDINHO, 2020).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) relata que dentre todos os tipos de câncer, o CM é um dos únicos em que se indica o rastreamento, ou seja, possui ações voltadas para identificação precoce do câncer mesmo sem sintomas, além de um cuidado mais amplo da saúde da população feminina brasileira. A recomendação por este órgão, é que a mamografia seja ofertada para mulheres entre 50 e 69 anos, a cada dois anos, já que a maior parte dos países que adotaram essa orientação e implantaram o rastreamento do CM, tiveram impacto na redução da mortalidade por essa doença (TEIXEIRA; GONDINHO, 2020).

No entanto, apesar da existência da Lei Federal 12.732/2012 que estabelece que o paciente com câncer tem direito de, em até 60 dias após a confirmação do diagnóstico, ser submetido ao primeiro tratamento no SUS em estabelecimentos de saúde habilitados para a alta

complexidade em oncologia, as pesquisas demonstram que o cenário atual no Brasil é descrito pela ocorrência de grandes intervalos de tempo entre o diagnóstico e o início tardio do tratamento do CM, justificando em diversas regiões do país, baixa qualidade de vida, maior risco de óbito e menor sobrevida relacionada ao tratamento dessa neoplasia (LOPES *et al.*; 2017; RIVERA-FRANCO; LEON-RODRIGUES, 2018; CABRAL *et al.*; 2019; MEDEIROS *et al.*; 2020; JOMAR *et al.*; 2023).

2.2 CÂNCER DE MAMA NA SAÚDE COLETIVA

Políticas públicas nessa área vêm sendo desenvolvidas no Brasil desde meados dos anos 80 e foram positivamente estimuladas pelo Programa Viva Mulher, em 1998 (BRASIL, 2011). Um dos principais marcos históricos observados, quando foi incluído no Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher, que demandava o cuidado mais amplo do que a atenção ao ciclo gravídico-puerperal (BRASIL, 1984). Atualmente, o controle do câncer de mama (CM) é uma prioridade da agenda de saúde do país, integrando o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2021-2030 (BRASIL, 2021).

Em 1986, foi criado o Programa de Oncologia (Pro-Onco), do Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, como estrutura técnico-administrativa da extinta Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Este programa tornou-se Coordenação de Programas de Controle de Câncer em 1990, e suas linhas básicas de trabalho eram a informação e a educação sobre os cânceres mais incidentes, destacando-se o CM (ABREU, 1997). No final dos anos 90, com o Programa Viva Mulher, iniciaram-se as ações de formulação das diretrizes e estruturação da rede assistencial para a detecção precoce do CM (BRASIL, 2004).

As estratégias para a detecção precoce do CM atualizadas nas Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil são: o diagnóstico precoce através da abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas iniciais da doença e o rastreamento através da aplicação de teste ou exame na população sem sinais e sintomas sugestivos de CM, tendo como objetivo identificar alterações sugestivas de câncer e direcionar as mulheres com resultados anormais para investigação diagnóstica (INCA, 2021; MIGOWSKI *et al.*, 2018; WHO, 2007). Entretanto, essa estratégia depende de uma estrutura vigorosa da organização do sistema de saúde, da regulação assistencial, do planejamento de rede e da logística para aprimoramento de processos, o que implica comprometimento dos gestores do Sistema Único de Saúde - SUS (MIGOWSKI *et al.*, 2018).

A estratégia de diagnóstico precoce tem como objetivo principal a redução do estadiamento do CM (WHO, 2007). Nessa estratégia, destacam-se a importância da educação da mulher e dos profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas suspeitos de CM e o “acesso rápido e facilitado aos serviços de saúde tanto na atenção primária quanto nos serviços de referência para investigação diagnóstica” (INCA, 2022).

Na década de 1950, nos Estados Unidos, o autoexame das mamas surgiu como estratégia para diminuir o diagnóstico de tumores de mama em fase avançada. Ao final da década de 1990, ensaios clínicos mostraram que o autoexame não reduzia a mortalidade pelo CM. A partir de então, diversos países passaram a adotar a estratégia de *Breast Awareness*, que significa estar consciente para a saúde das mamas (THORNTON; PILLARISSETTI, 2008). Porém, é importante salientar que essa estratégia de conscientização destaca a importância do diagnóstico precoce e busca orientar a população feminina sobre as mudanças habituais das mamas em diferentes momentos do ciclo de vida e os principais sinais suspeitos do CM.

Já o rastreamento é uma estratégia que deve ser dirigida às mulheres na faixa etária e periodicidade em que há evidência conclusiva sobre redução da mortalidade por CM, e o equilíbrio entre benefícios e danos à saúde dessa prática é mais favorável. No Brasil, conforme as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama, a mamografia é o único exame cuja aplicação em programas de rastreamento apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade por CM (INCA, 2015).

Os potenciais benefícios do rastreamento bienal (exame realizado a cada dois anos) com mamografia em mulheres de 50 a 69 anos são o melhor prognóstico da doença, com tratamento mais efetivo e menor morbidade associada. Os riscos incluem os resultados falso-positivos, que geram ansiedade e excesso de exames; os resultados falso-negativos, que resultam em falsa tranquilidade para a mulher; o sobrediagnóstico e o sobretratamento, relacionados com a identificação de tumores de comportamento indolente quando diagnosticados e tratados a tempo; e, em menor grau, o risco da exposição à radiação ionizante em baixas doses, caso seja realizada com a frequência acima da recomendada ou com baixo controle de qualidade (INCA, 2015; MIGOWSKI *et al.* 2018).

Com o lançamento da Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) em 2005, o controle dos cânceres do colo do útero e de mama destacaram-se como componentes fundamentais dos planos estaduais e municipais de saúde (INCA, 2005). Nesse mesmo ano, foi elaborado o Plano de Ação para o Controle dos Cânceres de Colo do Útero e de Mama 2005-2007, propondo como diretrizes estratégicas o aumento de cobertura da população-alvo, a garantia da qualidade, o fortalecimento do sistema de informação, o desenvolvimento de

capacitações, a estratégia de mobilização social e o desenvolvimento de pesquisas (BRASIL, 2011).

A importância da detecção precoce dessas neoplasias foi reafirmada no Pacto pela Saúde, em 2006, com a inclusão de indicadores na pactuação de metas com Estados e Municípios para a melhoria do desempenho das ações prioritárias da agenda sanitária nacional (BRASIL, 2011).

Em abril de 2009, o INCA promoveu o Encontro Internacional sobre Rastreamento do Câncer de Mama, no Rio de Janeiro, que reuniu representantes do Ministério e das Secretarias Estaduais de Saúde, do movimento organizado de mulheres e de instituições ligadas ao controle do câncer, tendo como objetivo, conhecer a experiência de programas bem-sucedidos da Europa, Canadá e Chile. O Encontro resultou no resumo executivo com recomendações para implantação de programa organizado de rastreamento do CM (INCA, 2009).

A implantação do Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA), em junho de 2009, potencializado com o aumento da oferta de mamografias pelo Ministério da Saúde (Mais Saúde 2008-2011) impulsionou a organização das ações de controle. Nos anos de 2010/2011, o INCA lançou o folder Recomendações para a redução da Mortalidade do Câncer de Mama no Brasil (2010-2011), sendo atualizado posteriormente, com quatorze recomendações compondo a linha de cuidado dessa neoplasia (INCA, 2015).

A priorização do controle do CM foi reafirmada em 2011, com o Plano Nacional de Fortalecimento da rede de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer pela Presidência da República. O plano demandou investimentos técnico e financeiro para intensificar as ações de controle nos Estados e Municípios (INCA, 2015).

Em conformidade com a detecção precoce, as perspectivas apontadas foram: garantia de confirmação diagnóstica das lesões palpáveis e das identificadas no rastreamento; implantação da gestão da qualidade da mamografia; ampliação da oferta de mamografia de rastreamento na população alvo; comunicação e mobilização social; e fortalecimento da gestão do programa. Foi também apontada a necessidade de continuar as ações de ampliação do acesso ao tratamento do câncer com qualidade, conforme objetivos da PNAO. As propostas do Plano foram incorporadas ao Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022 (BRASIL, 2011).

A PNAO foi atualizada em 2013, pela Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS, sendo instituído o Sistema de Informação do Câncer (SISCAN – ferramenta de apoio à gestão) com uma versão em plataforma web integralizando os Sistemas de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) e o do Câncer de Mama (SISMAMA) (INCA, 2015).

O INCA é atualmente o gestor do SISCAN, implantado em todo território nacional para monitorar as ações de detecção precoce do CM. Os dados gerados por este sistema, permitem avaliar a oferta de mamografias para a população alvo e estimar sua cobertura, avaliar a qualidade dos exames, a distribuição dos diagnósticos, a situação do seguimento das mulheres com exames alterados, dentre outras informações relevantes ao acompanhamento e melhoria das ações de controle da doença (INCA, 2015).

Uma das ações mais importantes para o controle do câncer é o esclarecimento da população leiga sobre a prevenção dos fatores de risco e o diagnóstico precoce da doença e para a elaboração de programas de controle é necessário que sejam identificados os hábitos e costumes da população que se quer atingir. Com este objetivo, em novembro de 1994, o INCA encomendou um inquérito populacional ao IBOPE, para avaliar o comportamento das mulheres em relação aos procedimentos de diagnóstico precoce do câncer do colo uterino e de mama (INCA, 1995, p. 8).

A prevenção primária do CM está relacionada ao controle dos fatores de risco conhecidos e à promoção de práticas e hábitos diários considerados protetores. Dentre eles destacam-se a nutrição através de uma alimentação saudável, a prática regular de atividade física, o controle da gordura corporal adequada, a redução do consumo de bebidas alcóolicas e a amamentação (INCA, 2015).

Para impulsionar a organização da atenção secundária, em 2014 foi publicada a Portaria nº189, estabelecendo incentivos financeiros de custeio e de investimento para a implantação de Serviços de Referência para Diagnóstico do Câncer de Mama (SDM) definindo critérios para habilitação das unidades, além do mínimo de exames necessários para o diagnóstico (BRASIL, 2014).

Em 2015, foram lançadas as novas Diretrizes Nacionais para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no âmbito do SUS. Houve então, uma atualização através de um processo rigoroso de revisão das evidências científicas em parceria com instituições de ciência e tecnologia do Brasil. Estas são fundamentais para a organização da linha de cuidado do CM, como também para orientar os profissionais de saúde em suas práticas clínicas e as pacientes nas suas escolhas frente a diferentes intervenções sanitárias (INCA, 2015).

Em 2021, foram lançados os Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer de Mama no Brasil com o objetivo de financiar a organização da rede para a detecção precoce do CM e a integralidade da atenção com base nos dados do SISCAN para anunciar a oferta de procedimentos na rede assistencial do SUS. Ainda foi atualizado, neste mesmo ano, o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis

(DCNT) no Brasil, 2021-2030, que fez um levantamento dos resultados e delineou novas metas para os próximos anos (BRASIL, 2021).

Em 2022, a publicação sobre os parâmetros técnicos foi ampliada para também incorporar a previsão de procedimentos de investigação diagnóstica da população feminina sintomática. Esses são importantes para que os gestores do SUS planejem a rede assistencial conforme a necessidade estimada para o rastreamento e o diagnóstico precoce.

Em Minas Gerais, o SUS oferece os exames de diagnóstico e tratamento, e a porta de entrada são as unidades básicas de saúde, que acolhem e orientam os pacientes conforme cada caso. No Estado são esperados 7.670 casos novos de câncer de mama, no sexo feminino, com a taxa bruta de 69,80 casos novos por 100 mil mulheres mineiras (INCA, 2021).

No ano de 2022, o CM foi a primeira causa de morte entre as mulheres em Minas Gerais, com 1.793 óbitos. Quanto ao diagnóstico precoce, segundo dados do Registro Hospitalar de Câncer-RHC, no ano de 2021, 39% dos casos de CM foram diagnosticados nas fases avançadas da doença (INCA, 2022).

Em 2023 a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) ampliou esse conceito e adotou a perspectiva de cuidado integral e completo. Além dos exames de rotina, fundamentais para o diagnóstico precoce, a SES-MG incentiva as ações que contribuem para o empoderamento e autonomia dos indivíduos, reforçando os fatores de proteção à saúde.

2.2.1 Linha de cuidados do tratamento do câncer de mama na Saúde Coletiva

A abordagem do CM perpassa todos os níveis de atenção e depende da articulação entre eles para o melhor resultado das ações de controle. A solicitação dos exames deve ser feita pelo profissional de saúde, durante a consulta ou em estratégias de busca ativa de mulheres, como a visita domiciliar. Os exames de mamografia podem ser de rastreamento ou diagnóstica para avaliar as lesões mamárias suspeitas para qualquer idade, tanto para mulheres como para os homens (INCA, 2015).

Conforme diretrizes do Ministério da Saúde/INCA, as estratégias de diagnóstico devem ser formadas pelo tripé: população alerta para sinais e sintomas suspeitos de câncer; profissionais de saúde também em alerta e capacitados para avaliação dos casos suspeitos; e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna, com qualidade, garantia da integralidade e continuidade da assistência em toda a linha de cuidado (INCA, 2015).

O tratamento do CM, conforme prevê a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, deve ser feito por meio das Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e dos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), que fazem parte de hospitais de nível terciário. Esse nível de atenção deve estar capacitado para realizar o diagnóstico diferencial e definitivo do câncer, determinar sua extensão (estadiamento), tratar (cirurgia, radioterapia, oncologia clínica e cuidados paliativos), acompanhar e assegurar a qualidade da assistência oncológica (BRASIL, 2021).

Cabe às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde organizar o fluxo de atendimento das pacientes na rede assistencial, estabelecendo a referência para UNACON ou CACON. A habilitação destas é periodicamente atualizada de acordo com a necessidade e indicação dos Estados, baseadas em padrões e parâmetros publicados na Portaria SAES/MS nº 1399 17 dez 2019 (BRASIL, 2021).

O município de Juiz de Fora realiza frequentemente ações de atenção à saúde integral da mulher como indicado pelo MS. A prefeitura, no último mês de outubro em 2023, período voltado para a prevenção e conscientização sobre o câncer de mama e de colo de útero, organizou como em todos os anos a celebração do Outubro Rosa. A série de atividades nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município buscaram educar e ao mesmo tempo oferecer serviços à população.

Além das atividades, foram oferecidos serviços como mutirão para realização de coleta de citopatológico de colo uterino e solicitação de mamografia, de acordo com a orientação do MS, grupo de direitos sexuais e reprodutivos, palestras sobre hábitos de vida saudável e prevenção do câncer de colo de útero e mama, entre outras atividades especiais (PORTAL DE NOTÍCIAS, 2023).

2.2.2 Tempo de início de tratamento

Em novembro de 2012 foi instituída a Lei Federal 12.732/2012 que estabelece que o paciente com câncer tem direito de, em até 60 dias após a confirmação diagnóstica, ser submetido ao primeiro tratamento no SUS (BRASIL, 2012).

Uma pesquisa realizada por Medeiros *et al.* (2020), com dados obtidos do IntegradorRHC envolvendo 204.130 casos de CM diagnosticados e tratados entre 2000 e 2017 em todo o Brasil, mostrou que 52,8% deles iniciaram o primeiro tratamento em tempo maior que 60 dias, sendo mais frequente entre aquelas mulheres diagnosticadas entre 2012 e 2017, período em que a Lei 12.732/2012 já era vigente. Além disso, mostrou ainda que ter sido

diagnosticada após a promulgação dessa lei aumentou em 64% a probabilidade de ser submetida ao primeiro tratamento em tempo menor que 60 dias em comparação ao sexênio 2000-2005.

Outro estudo semelhante (MEDEIROS *et al.*, 2015) já havia sugerido que o aumento na frequência do tempo maior que 60 dias para submissão ao primeiro tratamento do CM, ao longo dos anos, parecia ter relação com o aumento da incidência da doença no país e, consequentemente, com a maior necessidade de procedimentos terapêuticos, o que poderia explicar o maior tempo de espera até o primeiro tratamento.

Dentre as capitais da região sudeste, Belo Horizonte apresenta uma das mais elevadas taxas de incidência do CM no país. O estudo de Cabral *et al.* (2019) descreveu que para o ano de 2016 foram estimados 1020 novos casos ou 75,6 /100.000 mulheres. Devido a demanda, o SUS deveria garantir o diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento em tempo oportuno a todas as mulheres, indistintamente. No entanto, foram reconhecidas iniquidades no acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil, como atualmente.

Os resultados encontrados foram somente relacionados à população do estudo e não à totalidade das mulheres em tratamento do CM em Belo Horizonte no período estudado. Não foram identificadas diferenças estatísticas entre as características das mulheres que iniciaram e permaneceram até a análise final. Porém, o estudo evidenciou a importância da necessidade de investimentos na qualidade da alimentação dos dados do Sis-RHC, tendo em vista as suas potencialidades na vigilância do câncer, estruturação, planejamento e organização de serviços de oncologia (CABRAL *et al.* 2019). Embora na população total do estudo o intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento tenha sido, na maioria dos casos, dentro do prazo preconizado pelo Ministério da Saúde brasileiro de até 60 dias, os resultados, também, evidenciaram a presença de diferenças neste intervalo, com prejuízo para as mulheres com características sociais de maior vulnerabilidade, que prevalecem mesmo após vencidas as barreiras de acesso à unidade de tratamento oncológico (CABRAL *et al.* 2019).

As desigualdades sociais quando associadas a características individuais como escolaridade, renda e etnia, conferem desvantagens de alguns grupos em relação a outros podendo resultar em piores condições de saúde, desigualdades no acesso e principalmente utilização de serviços (BARATA, 2009). Este último é um complexo resultante da interação de diversos fatores que abrangem características socioeconômicas, demográficas, culturais e psíquicas, necessidades de saúde, características dos serviços e dos profissionais, acesso geográfico e social disponíveis, entre outros. Tais fatores podem impactar diferentemente o acesso ao serviço de acordo com o tipo de cuidado, seja na prevenção, cura ou na reabilitação,

tipo de serviço seja hospitalar ou ambulatorial ou nível de complexidade seja primário, especializado ou de alta complexidade (TRAVASSOS; MARTINS, 2004).

Entre os anos de 2019 e 2021, a proporção de casos de CM tratados no SUS após 60 dias diminuiu, porém apresentou um aumento em 2022, provavelmente pela suspensão em função da pandemia de Covid-19. Entretanto, a proporção de casos tratados em até 30 dias aumentou em 2022 (INCA, 2023). Provavelmente, existe uma forte relação do contexto assistencial entre atrasos nos intervalos entre a consulta, o diagnóstico e o tratamento, além dos atrasos entre a suspeita da doença e a primeira consulta com especialista. Os fatores associados são a baixa escolaridade, a falta de informação sobre a doença, idade avançada, não ter plano de saúde ficando dependente a consultas pelo SUS e falta de recursos financeiros para procurar o médico (CABRAL *et al.*, 2019).

Por fim, foi realizada uma busca nas bases de dados do SUS sobre o tratamento da insônia e alterações do sono. Existem algumas publicações de ações temporárias que englobam esse tema, porém nada relacionado diretamente com pacientes em tratamento de câncer. Através das queixas, os usuários são direcionados aos profissionais da Saúde Mental e incluídos nos grupos de cuidados (INCA, 2023).

2.3 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE

As linhas de cuidado são estratégias para organizar o fluxo dos usuários do SUS, de acordo com suas necessidades. A abordagem do CM perpassa por todos os níveis de atenção e depende da articulação entre eles para o melhor resultado das ações de controle. Na Atenção Básica, são feitas as ações de prevenção e detecção precoce. Quando há suspeita de câncer, as mulheres são encaminhadas para a média complexidade para investigação diagnóstica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Confirmado o câncer, elas são encaminhadas para tratamento numa unidade hospitalar de referência, UNACON – Unidade de Alta Complexidade em Oncologia ou CACON – Centro de Alta Complexidade em Oncologia. Essas unidades devem estar capacitadas para realizar o diagnóstico diferencial e definitivo do câncer, determinar sua extensão (estadiamento), tratamento (cirurgia, radioterapia, oncologia clínica e cuidados paliativos), acompanhamento e assegurar a qualidade da assistência oncológica. O tratamento inclui também a oferta dos cuidados paliativos na medida em que forem sendo necessários (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2019; INCA, 2020).

Em razão da individualidade orgânica e da extrema heterogeneidade tumoral associada à presença de fatores de risco conhecidos e não conhecidos, o CM é considerado uma doença de comportamento dinâmico, em constante transformação. Com o diagnóstico precoce, o tratamento tem maior potencial curativo, porém, os efeitos colaterais do tratamento como: alteração do paladar e odor, náuseas, fadiga, dores articulares e neuropatias, insônia, leucopenia, neutropenia e plaquetopenia, podem ser fatores determinantes para interrupção do tratamento. Desta forma, o agravamento da doença, pode interferir no uso de serviços de saúde como também no impacto dos custos diretos da doença no SUS (INCA, 2019).

O tratamento varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, bem como das condições do paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências). Os tipos de tratamento do CM podem ser divididos em dois, sendo o tratamento local, que inclui cirurgia e radioterapia e o tratamento sistêmico, que se compõe de quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (INCA, 2020).

A cirurgia é mais indicada nos estádios da doença I e II. Pode ser conservadora, com retirada apenas do tumor (MORAN *et al.*, 2014) ou mastectomia, com retirada total da mama e reconstrução mamária. A avaliação dos linfonodos axilares tem função predominantemente prognóstica (GIULIANO *et al.*, 2011). Após a cirurgia, a radioterapia pode ser indicada como tratamento complementar.

O tratamento sistêmico será determinado de acordo com: a idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação e características tumorais, as quais serão baseadas na mensuração dos receptores hormonais (de estrogênio e progesterona) (HAMMOND *et al.*, 2010) - quando a hormonioterapia pode ser indicada e também de HER-2 (fator de crescimento epidérmico 2) (WOLF *et al.*, 2013) - com possível indicação de terapia biológica anti-HER-2 (INCA, 2020).

Pacientes com CM com menos de 35 anos de idade mostram ser preditores de maiores taxas de ocorrência local e de mortes relacionadas ao câncer em comparação com grupos de idade mais avançada. Em mulheres jovens esse diagnóstico tende a ser em estágios mais avançados e/ou apresentam características biológicas desfavoráveis, incluindo altos graus histológicos, altas taxas de proliferação, invasão linfovascular de alto nível e negatividade do receptor hormonal. Consequentemente, o tratamento oferecido às pacientes jovens pode ser mais agressivo e mais longo, para ser mais eficaz (HIRONAKA- MITSUHASHI *et al.*, 2017).

Acredita-se que não interromper a quimioterapia ao longo do tratamento está relacionado a melhores resultados e sobrevida ao CM. A dosagem adequada da quimioterapia é importante para o sucesso do tratamento e tem sido associada a uma maior sobrevida, livre de

doença, para mulheres tratadas com protocolo adjuvante (USISKIN *et al.*, 2019). Além da continuidade do tratamento, destaca-se no estudo de Van Waart *et al.* (2015), que há evidências de que níveis mais elevados de atividade física após o diagnóstico podem estar associados a maiores taxas de conclusão da quimioterapia conforme prescrição médica.

Para pacientes com tumores maiores, ainda localizados, podem se enquadrar no estadio III. A quimioterapia, como tratamento sistêmico, será a modalidade terapêutica inicial (CORTAZAR *et al.*, 2014). Após resultados positivos, segue-se com o tratamento local (cirurgia e radioterapia).

No estadio IV, o tratamento será sistêmico, devendo-se considerar o equilíbrio entre a resposta tumoral e prolongamento da sobrevida. É fundamental levar em consideração os potenciais efeitos colaterais decorrentes do tratamento (CARDOSO *et al.*, 2014), idealizando para a paciente com CM, qualidade de vida durante todo o processo terapêutico por parte da equipe multiprofissional.

Com o advento da pandemia causada pelo COVID-19 o cenário emergencial da saúde pública trouxe inúmeros desafios para os tratamentos oncológicos. Neste contexto, mulheres que conviveram com CM, além de experienciarem momentos de incertezas, medo da contaminação e vulnerabilidades, enfrentaram a dificuldade e insegurança de tomadas de decisão sobre aderir ou não ao tratamento e depender dos recursos assistenciais disponíveis (MONTEIRO *et al.*, 2021).

Durante a pandemia, observou-se queda no rastreamento através da mamografia de 41% no Brasil, no ano de 2020. Em 2021, a produção voltou a aumentar, porém foi ainda um ano marcado pelo impacto da pandemia. Isso refletiu a necessidade de readequar a assistência nos serviços de saúde, afetando sobretudo, ações de diagnóstico e tratamento. Em 2022, houve uma retomada na produção do exame, especificamente com finalidade diagnóstica, elevando-o a um patamar superior quando comparado ao período pré-pandemia (MIGOWSKI; CORRÊA, 2020).

Sabe-se que a demora em realizar os tratamentos necessários podem resultar no avanço da doença e agravar o quadro clínico da paciente. Observou-se durante a pandemia, que a redução do acesso aos serviços de saúde, adiamento dos tratamentos oncológicos, suspensão de cirurgias eletivas, limitação de recursos para a continuidade do tratamento e proteção para equipe e pacientes, ocasionou um retrocesso para o sistema de saúde em geral (MANOJ *et al.*, 2020; MONTEIRO *et al.*, 2021; OLABUMUYI *et al.*, 2020; STEVANATO *et al.*, 2021).

As consequências diante destas incertezas para as pacientes são desastrosas, porém, os estudos que mostram o impacto da pandemia em pacientes oncológicos ainda são escassos,

demonstrando seu embasamento em protocolos, revisões e *guidelines* (ELGHAZAWY *et al.*, 2020).

2.4 INSÔNIA E DISTÚRBIOS DO SONO

O sono é um estado fisiológico vital e cíclico, caracterizado por processos ativos e organizados, sendo considerado uma necessidade biológica para restaurar o estado físico e mental do ser humano. A sua privação pode causar alterações comportamentais e fisiológicas, e as perturbações do sono (despertares e pesadelos) podem mudar significativamente o funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo, comprometendo sua qualidade de vida (GAJARDO *et al.*, 2020).

A estrutura do sono tem dois estados básicos baseados em parâmetros fisiológicos, que se diferenciam de acordo com o padrão do eletroencefalograma (EEG) e a presença ou ausência de movimentos oculares rápidos (*RAPID EYE MOVEMENTS* - REM), além de mudanças em diversas outras variáveis fisiológicas, como o tônus muscular e os movimentos cardiorrespiratórios. Os estágios do sono ocorrem desde o indivíduo totalmente acordado até o sono profundo. Os dois padrões fundamentais do sono são: sem movimentos oculares rápidos (NREM), e com movimentos oculares rápidos (REM) (CARSKADON; DEMENT, 2011).

A Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) recomendou terminologia alternativa para o estadiamento do sono. A vigília é referida como W, o sono NREM é referido como N e é dividido em três estágios (classificação atualizada): N1 – Estágio 1, N2 – Estágio 2 e N3 – Estágios 3 e 4 que se referem ao sono de ondas lentas ou sono profundo (QUADRO 1), enquanto REM é referido como R (IBER; ANCOLI-ISRAEL; QUAN; 2007).

Em termos de atividade cerebral, o padrão de eletroencefalograma (EEG) do sono NREM é habitualmente descrito como síncrono, onde o aumento da profundidade do sono mostra predominância progressiva de padrões de EEG de alta voltagem e baixa frequência, com aspecto em forma de ondas (fusos do sono, complexos K e ondas de alta tensão). O sono NREM geralmente está associado a atividade mental mínima ou fragmentada e apresenta como característica, estágios tradicionais que estão associados a diferentes níveis de profundidade do sono, com limiares de despertar geralmente mais baixos no Estágio N1 e mais altos no Estágio N3 do sono (CARSKADON; DEMENT, 2011).

Quadro I – Estágios do sono NREM.

Estágios	Características
N1	O sono é facilmente interrompido (por ruídos, toques leves); Tem papel fundamental na transição inicial do despertar para o sono; Estágio de transição ao longo do ciclo do sono; São necessários estímulos mais intensos para produzir excitação (luz forte ou ruído alto);
N2	Indicado por complexos K ou fusos do sono no EEG; A atividade de EEG de ondas lentas de alta tensão se tornará aparente;
N3	Atividade de onda lenta de alta voltagem (75 μ V) (dois ciclos por segundo [cps]) que é $\geq 20\%$, mas $< 50\%$ da atividade de EEG; A atividade das ondas lentas de alta voltagem é $\geq 50\%$ da atividade do EEG.

Fonte: Adaptado de CARSKADON e DEMENT (2011).

Em contrapartida, o sono REM é definido pela ativação do EEG, por atonia muscular, episódios de movimentos oculares rápidos, sem divisão de estágios. O sono REM está associado à atividade cognitiva e irregularidades cardiorrespiratórias enquanto os mecanismos do tronco cerebral inibem os neurônios motores espinhais, limitando os movimentos. A atividade cerebral do sono REM em humanos está associada aos sonhos baseados na recordação e relato do sonho vivido em aproximadamente 80% após o despertar (CARSKADON; DEMENT, 2011).

Cada ciclo básico de sono noturno é caracterizado pela ocorrência de sono REM, e a cada 90 minutos, após uma sequência dos estágios do sono NREM pode repetir-se de 5 a 6 vezes durante a noite. No sono NREM, há relaxamento muscular comparativamente à vigília, porém, mantém-se sempre alguma tonicidade basal (CARSKADON; DEMENT, 2011; FERNANDES, 2006), como demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Características gerais dos sonos NREM e REM.

Características gerais do sono NREM	Características gerais do sono REM
Relaxamento muscular com manutenção do tônus.	Hipotonia ou atonia muscular.
Redução Progressiva de movimentos corporais.	Movimentos fásicos e miocloniais multifocais/emissão de sons.
Aumento progressivo de ondas lentas no EEG.	EEG com predomínio de ritmos rápidos.
Ausência de movimentos rápidos dos olhos.	Movimentos rápidos dos olhos.
Respiração e Eletrocardiograma regulares.	Respiração e Eletrocardiograma irregulares.
	Sonhos.

Fonte: Adaptado de Fernandes (2006).

As variações circadianas acompanham mudanças da temperatura corporal, secreção de diversos hormônios e neurotransmissores, relacionados aos diferentes estágios do sono e da vigília. Portanto, as alterações no sono têm sido consideradas fatores para desenvolvimento de diversas doenças, pois tais alterações podem estar associadas a distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares e doenças crônicas (FERNANDES, 2006; GAJARDO *et al.*, 2020).

O sono tem um efeito reparador e restaurador tanto no sistema imune quanto no sistema endócrino, facilitando a recuperação do curso das respostas nervosas e vias metabólicas do estado de vigília e tem um papel fundamental na aprendizagem, na memória e na plasticidade sináptica. Principalmente o sono de ondas lentas (N3), no início da noite, promove a liberação de prolactina, enquanto as ações anti-inflamatórias do cortisol e das catecolaminas são reduzidas (IRWIN *et al.*, 2016). A privação aguda do sono e os distúrbios do sono (curta duração do sono ou redução da eficiência do sono) prejudicam a imunidade adaptativa que está associada à redução da resposta às vacinas e ao aumento da vulnerabilidade a doenças infecciosas, devido à redução da liberação do hormônio do crescimento durante o sono profundo e ao aumento da produção simpática (IRWIN, 2015; IRWIN *et al.*, 2016).

As mudanças nos padrões normais do sono variam de acordo com a faixa etária podendo caracterizar distúrbios do sono e chegar ao grau de insônia. Apesar de estarem entre as preocupações mais relatadas, ainda são mal avaliados e gerenciados na prática clínica de rotina. Outros aspectos podem estar envolvidos neste padrão de sono e a avaliação correta desses sintomas e a compreensão dos fatores clínicos podem ajudar a desenvolver uma estratégia de tratamento adequada para cada indivíduo (HAJJ *et al.*, 2021).

A insônia é um problema de saúde pública e atualmente uma das queixas mais comuns na população adulta (BOLLU; KAUR, 2019). É um sintoma presente em cerca de 33 a 50% da população adulta, variando sua prevalência entre 10 e 15% na população em geral, com taxas mais altas observadas entre mulheres, indivíduos separados, aqueles com perda de entes queridos e idosos, como comentado por Ancoli-Israel e Roth (1999).

O diagnóstico e o tratamento da insônia dependem principalmente de um histórico completo da rotina do sono, buscando a abordagem dos fatores precipitantes, como também os comportamentos que resultam em um sono insatisfatório (BOLLU; KAUR, 2019). A insônia costuma ser pouco reconhecida e tratada. Entretanto, mesmo quando é reconhecida, a insônia comórbida pode não ser relevante devido a outras condições clínicas ou psiquiátricas que geralmente têm prioridade (BRAGG *et al.*, 2019).

Muitas vezes a insônia é confundida com o distúrbio do sono, sendo que este é caracterizado por dificuldade com a qualidade do sono, início ou manutenção do sono, juntamente com sofrimento substancial e comprometimento da rotina diurna, resultando em acordar cansado pela manhã, diminuição da produtividade no local de trabalho, tendência a erros e acidentes, incapacidade de concentração, cochilos diurnos frequentes e baixa qualidade de vida. O risco encontra-se aumentado em indivíduos com quadros depressivos, ansiedade, refluxo gastroesofágico, asma, doenças cardiovasculares, distúrbios da tireoide e doenças

crônicas, entre elas, *Diabetes Mellitus tipo II* e o câncer (BOLLU; KAUR, 2019; TAYLOR; LICHSTEIN; DURRENCE, 2001).

As intervenções adequadas para tratar a insônia incluem, mudanças de hábitos noturnos além da terapia cognitivo-comportamental que demonstra bastante eficácia. Além disso, aconselhar os pacientes sobre a importância de evitar cafeína, nicotina, álcool e estimulantes dentro de 6 horas antes de dormir, é uma boa estratégia. A prática de exercícios físicos regular é essencial, porém, devem ser evitados 4 horas antes da tentativa de adormecer (BRAGG *et al.*, 2019).

Como a causalidade da insônia pode ser multifatorial, o manejo adequado da doença clínica comórbida deve ser enfatizado. Em particular, apneia obstrutiva do sono, distúrbios da dor, distúrbios do humor, distúrbios do uso de substâncias e noctúria devem ser todos tratados com eficácia. A escolha de medicamentos para otimizar o tratamento da insônia torna-se um desafio devido ao número de medicamentos possíveis, e por falta de estudos de longo prazo indicando sua segurança e eficácia, gera incerteza sobre o controle de seus efeitos colaterais observados (BOLLU; KAUR, 2019; BRAGG *et al.*, 2019).

Os benzodiazepínicos (BZD) e os agonistas dos receptores de benzodiazepínicos (não-BZD) atuam nos locais dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), exercendo assim efeitos sedativos, ansiolíticos, relaxantes musculares e hipnóticos. Os efeitos adversos associados ao BZD, como desenvolvimento rápido de tolerância, risco de abuso ou dependência, ocorrência de insônia rebote após a descontinuação do medicamento e prejuízos cognitivos, pode limitar a prescrição do seu uso. Em contrapartida, os não-BZD, são rapidamente absorvidos, de ação relativamente curta, quando comparados com os benzodiazepínicos e apresentam poucos efeitos adversos. São eficazes no tratamento da insônia beneficiando tanto o início do sono, como a manutenção dele (REYNOLDS-COWIE; FLEMING, 2021; BOLLU; KAUR, 2019).

2.4.1 Insônia e distúrbios do sono no câncer de mama

Os distúrbios do sono têm sido associados a um aumento de duas vezes no risco de depressão (CHA *et al.*, 2017), com evidências emergentes sugerindo que estes podem realmente ter precedência para o início de transtornos depressivos (IRWIN *et al.*, 2013). Além disso, a insônia pode representar risco para os desfechos negativos no tratamento do câncer, impactando na imunidade e influenciando no crescimento e progressão do tumor (IRWIN *et al.*, 2013).

Quadros depressivos e de ansiedade podem acontecer concomitantemente. No momento do diagnóstico do câncer, vários problemas de saúde são identificados advindo do campo psicológico, demonstrando afetar a funcionalidade emocional, considerando as perspectivas futuras, a insônia, a ansiedade e o prazer sexual (VILLAR *et al.*, 2017). Os estudos têm comprovado estas associações, pontuando as variáveis sociodemográficas e psicossociais, nível de escolaridade, estado civil, idade no momento do diagnóstico, histórico de comorbidades ou histórico de tratamentos anteriores para ansiedade e/ou depressão como descritores deste problema (STAFFORD *et al.*, 2016).

Sabe-se que de 30% a 60% dos pacientes com câncer são afetados pela insônia e a maior parte destes, são mulheres sobreviventes ou em tratamento de CM. Este fato tem sido associado a dor, cansaço e fadiga, sendo a depressão e ansiedade, o sofrimento mais destacado (BARDWELL *et al.*, 2008; DAVIS *et al.*, 2014; FLEMING *et al.*, 2019). A fadiga diurna é uma consequência da insônia sendo frequentemente relatada como uma das principais interrupções do tratamento do câncer, o que é preocupante, visto que mais de 75% das mulheres submetidas a radioterapia ou quimioterapia relatam fadiga (BEAN *et al.*, 2021).

Entretanto, pouco se sabe a respeito dos fatores associados ao desenvolvimento da insônia, não deixando claro o que se desenvolve primeiro, pois os fatores precipitantes mencionados anteriormente, contribuem para a insônia, e a própria insônia pode produzir maior fadiga, dor e depressão, tornando-se um ciclo vicioso, difícil de ser rompido. É necessário um maior entendimento da insônia relacionada ao câncer, pois este distúrbio pode reduzir o funcionamento e a qualidade de vida das pacientes. Contudo, considerar os sintomas de saúde mental, pode facilitar seu tratamento e os esforços para sua prevenção (ELDIN *et al.*, 2019).

Apesar da prevalência e do impacto potencial da insônia relacionada ao câncer, esse distúrbio não é rotineiramente rastreado se não há situações de queixas, fazendo com que o controle e tratamento permaneça abaixo do ideal (SCHIEBER *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2016).

Em geral, pacientes com câncer de mama são submetidas ao tratamento *adjuvance* ou *neoadjuvance*. Cirurgia seguida de quimioterapia e/ou radioterapia e quimioterapia seguida de cirurgia complementando o tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, respectivamente. A fadiga e a ansiedade podem ser preditores de correlação significativa. Por isso, a avaliação adequada da insônia, pode indicar a interferência na qualidade de vida e a melhor forma de intervenção, evitando assim, piores desfechos do tratamento do câncer e maior impacto na saúde a longo prazo (KREUTZ *et al.*, 2020; YILMAZ, 2020).

Segundo Savard *et al.* (2015), as pacientes com CM em tratamento, apresentaram resultado significativo relacionado a insônia e uma variedade de situações somatizadas,

concluindo que os tratamentos do câncer e seus efeitos colaterais podem contribuir para o agravamento dos sintomas de insônia. Embora a etiologia da insônia comórbida com câncer seja provavelmente multifatorial, os resultados deste estudo sugeriram que os tratamentos adjuvantes do câncer podem estar associados ao aumento da gravidade da insônia como mediador de seus efeitos colaterais. A associação da insônia a vários outros fatores e sem o tratamento de suporte, podem aumentar o risco de recorrência do CM (LOWERY-ALLISON *et al.*, 2018; PALESH *et al.*, 2014).

Estudos demonstram que a melatonina tem se mostrado efetiva, sendo considerada uma boa opção terapêutica potencial na prevenção e no tratamento do CM por sua baixa taxa de toxicidade. Dauchy *et al.* (2014) e Xiang *et al.* (2015) relataram que a melatonina poderia inibir o metabolismo do tumor e da quinase regulada pelo ciclo circadiano para restabelecer a sensibilidade dos tumores da mama à Doxorubicina e Tamoxifeno.

Além disso, a melatonina poderia também exibir efeito inibitório em cânceres de mama ER-positivos e ER-negativos. O efeito anticâncer de mama da melatonina não seria apenas mediado por sua interação com os receptores de estrogênio e de melatonina, mas também através da ativação de várias vias de sinalização independentes de receptor e estrogênio.

Para Fleming *et al.* (2019), a insônia pode persistir após o término do tratamento, apresentando uma taxa de ocorrência de aproximadamente 23% a 46% das sobreviventes do CM. As queixas são basicamente as mesmas, sofrem com algum grau de insônia, dificuldade persistente para iniciar e/ou manter o sono. A íntima relação do tratamento do câncer e a insônia, torna-se um fator de risco para uma recidiva sendo considerada uma situação peculiar para o desenvolvimento de problemas ligados à saúde física e mental (PEOPLES *et al.*, 2019).

A qualidade do sono diminuída, pode gerar interrupções na atividade circadiana. Ancoli-Israel *et al.* (2014) mostraram a ocorrência deste episódio após os quatro ciclos de quimioterapia em pacientes com CM não metastático. Entretanto, 1 ano após a conclusão da quimioterapia, os distúrbios do sono voltaram aos níveis basais, mas ainda eram piores do que o grupo controle. Porém, em contrapartida, o estudo de Ratcliff *et al.* (2014) mostrou que a qualidade do sono e a fragmentação do sono permaneceram estáveis durante a quimioterapia, a eficiência do sono aumentou e a latência do sono diminuiu com o tempo.

Corroborando com os estudos acima, Bean *et al.* (2021) documentaram em seus resultados que as diferenças individuais interferem na resposta ao diagnóstico e no tratamento do CM, levando em consideração o estado psicológico, apoio familiar e saúde geral. Neste estudo, grupos distintos de mulheres manifestaram diferentes sintomas de insônia e fadiga durante o ano após o diagnóstico. Com isso, os resultados revelaram que cerca de 80% das

mulheres apresentaram sintomas elevados de insônia, sem melhora significativa durante o ano de tratamento. Em compensação, um grupo maior de mulheres apresentaram fadiga moderada persistentemente ou iniciou alta, mas se recuperou ao longo do ano, e cerca de 10% indicaram sintomas de fadiga persistentemente elevados (BEAN *et al.*, 2021).

Concluíram então, que fatores psicossociais, incluindo sintomas depressivos, estresse crônico e ansiedade, predizem quais mulheres têm maior probabilidade de apresentar insônia elevada e fadiga, tanto no momento do início do estudo quanto no ano seguinte. (BEAN *et al.*, 2021).

Confirma-se, portanto, que uma boa estratégia para o controle da insônia, é a avaliação precoce e tomada de decisão, pois o controle dos sintomas da insônia é essencial para o tratamento do CM, sabendo que estes não abandonam naturalmente a maioria das mulheres.

2.5 MELATONINA E TRIPTOFANO: SUPLEMENTAÇÃO

A melatonina, cuja nomenclatura é N-acetil-5-metoxitriptamina, é um hormônio circadiano produzido à noite pela glândula pineal, regulado pelo ciclo claro/escuro sob o controle do núcleo supraquiasmático. É classificada como sendo uma indolamina e sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano, via serotonina (PEREIRA *et al.* 2019).

Para discorrer sobre a ação da melatonina e triptofano como suplementação, foi elaborado um artigo de revisão integrativa sobre o tema, construído para a estruturação do contexto de mulheres em tratamento do CM, que participaram de estudos clínicos com esta suplementação, com o objetivo de melhoria da qualidade do sono.

O artigo foi intitulado como “Influência da suplementação da melatonina e triptofano na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama: uma revisão integrativa”, que foi formatado e submetido nas normas do periódico Revista Científica da FAMINAS (ISSN: 1807-6912; ISSN online: 2763-941X).

ARTIGO

“Influência da suplementação da melatonina e triptofano na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama: uma revisão integrativa”

“Influence of melatonin and tryptophan supplementation on sleep quality in women undergoing breast cancer treatment: an integrative review”

Resumo

A melatonina tem sido investigada como um agente terapêutico potencialmente útil para melhorar o sono e a qualidade de vida de pacientes com câncer. Embora os distúrbios do sono sejam comuns ao longo da trajetória do tratamento do câncer de mama, estes continuam sendo subdiagnosticados na prática clínica. A frequência, a gravidade e o padrão da insônia podem variar durante o tratamento, afetando as pacientes após o primeiro ciclo de quimioterapia ou durante o período perioperatório. Baixos níveis de triptofano, aminoácido essencial para a síntese de proteínas e precursor do neurotransmissor serotonina e metabólito da melatonina, também podem estar relacionados com estes sintomas. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre a ação da melatonina e triptofano, suplementados via oral, na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama. No total foram encontrados 883 estudos nas bases de dados Lilacs, PubMed, Science Direct, Scopus e Web of Science, com publicações entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021 e baseado nos critérios de inclusão, foram selecionados 6 estudos nesta revisão integrativa. Os resultados mostram o benefício e a eficiência do uso da suplementação de melatonina na qualidade e no tempo total do sono, associada a condição perioperatória do câncer de mama e durante o seu tratamento. Foi possível, também, identificar que a suplementação de triptofano, pode levar a um aumento da melatonina circulante e diminuir a prevalência da insônia que afeta grande parte da população em estudo.

Palavras-chave: Melatonina; Triptofano; Sono; Câncer de mama.

Abstract

Melatonin is a useful therapeutic agent that improves the quality of sleep and life, of patients with cancer. While sleep disturbances are common throughout breast cancer treatment, such symptoms remain underdiagnosed in clinical practice. Frequency, severity, and pattern of insomnia vary during treatment, affecting patients after the first cycle of chemotherapy and during the perioperative period. Tryptophan low levels, an essential amino acid for protein synthesis and precursor of the neurotransmitter serotonin and melatonin metabolite, may be related to these symptoms. The aim was reviewing the literature on the action of melatonin and tryptophan, supplemented orally, on the sleep quality of women undergoing breast cancer treatment. A search for articles published between January 2010 and December 2021 in Lilacs, PubMed, Science Direct, Scopus, and Web of Science databases, yielded 883 articles. And, based on the inclusion criteria, 6 studies were selected in this integrative review. The results show the benefit and efficiency of using melatonin supplementation on the quality and total sleep time, associated with the perioperative of breast cancer and during its treatment. It was

possible to identify that tryptophan supplementation led to an increase in circulating melatonin and decrease the prevalence of insomnia that affects the study population.

Keywords: Melatonin supplementation, tryptophan supplementation, Sleep quality, Breast cancer.

1 Introdução

A melatonina, é um hormônio natural sintetizado principalmente na glândula pineal e, também, em diferentes locais no organismo como a retina, a medula óssea, a pele, nos linfócitos e células do trato gastrointestinal (LI *et al.*, 2017; MENG *et al.*, 2017). Os níveis de melatonina aumentam à noite, em resposta à diminuição da luz, estimulando a homeostase dos órgãos-alvo e depois começam a diminuir no início da manhã e ao longo do dia. Portanto, expor o organismo ao período noturno, leva a interrupção da produção de melatonina e consequentemente do ciclo circadiano (TALIB *et al.*, 2021).

A síntese e a secreção de melatonina são reguladas pelo sistema circadiano no hipotálamo, o qual libera a “abertura do portão do sono” e a facilitação do rearranjo aos núcleos supraquiasmáticos (POSADZKI *et al.*, 2018), regulando os níveis desse hormônio ao longo de 24 horas. No entanto, seus níveis endógenos variam de acordo com o cronótipo de cada indivíduo, aumentando aproximadamente 2 horas antes do início natural do sono, com um pico entre 3 e 5 horas após o seu início (FIGURA 1).

Estudos relatam que a alteração do ciclo circadiano, pode impactar negativamente na fisiologia do corpo, causando aumento na latência do início do sono, atrasos de fase no início do sono, frequentes despertares noturnos, redução da eficiência do sono, e encurtamento do sono profundo, caracterizados por distúrbios do sono (CARDINALI; GOLOMBEK, 2009; DIBNER; SCHIBLER; ALBRECHT; 2010; GOLOMBEK *et al.* 2015). A baixa qualidade do sono pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de depressão, ansiedade e disfunção cognitiva, especialmente em pacientes com câncer de mama.

Esses sintomas ocorrem em até 50% das mulheres com câncer de mama, geralmente dentro de 6 a 12 meses após o diagnóstico (BURGEES *et al.*, 2005) e são frequentemente entrelaçados em um conjunto de outros sintomas relacionados ao câncer, incluindo fadiga e dor, todos tendo uma influência negativa na qualidade de vida geral e no status de desempenho (LIU; FIORENTINO; NATARAJAN, 2009). Baixos níveis de serotonina também têm sido associados a problemas de sono, dor, ansiedade, depressão, ondas de calor, além de enxaquecas. Estudos demonstram que anormalidades nas ações mediadas pela serotonina, melatonina e

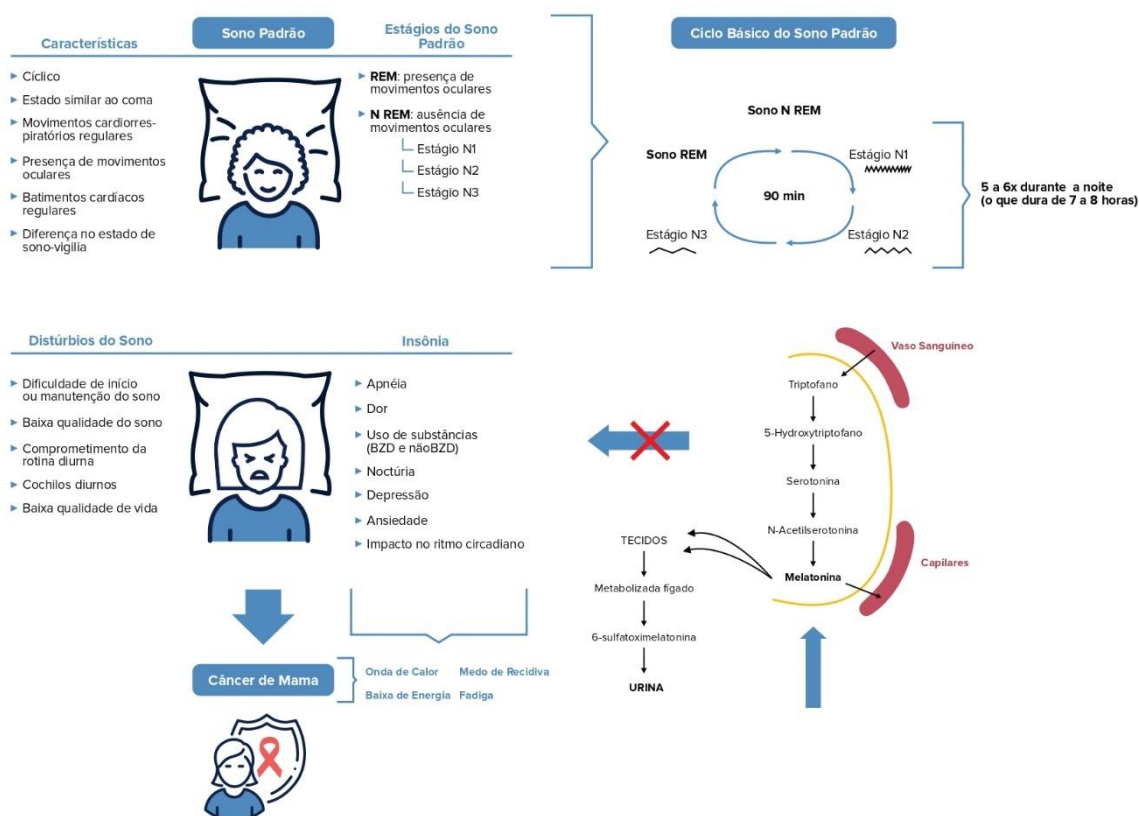
triptofano estão envolvidas na fisiopatologia de várias condições neurológicas que incluem os distúrbios do sono (VAN DALFSEN; MARKUS, 2015).

A melatonina, além de ser conhecida como um hormônio circadiano e preventiva do câncer de mama, é também conhecida pelo grande potencial ansiolítico, antidepressivo e analgésico no tratamento do câncer. Apresenta segurança no seu uso, com toxicidade muito baixa e com poucos efeitos adversos em comparação aos antidepressivos e hipnóticos mais comumente usados (HANSEN *et al.*, 2012; POSADZKI *et al.*; 2018). Considerando os benefícios relacionados ao uso temporal adequado da melatonina, além da indução e manutenção do sono, ela pode reduzir a toxicidade de agentes quimioterápicos como cisplatina, etoposídeo, antraciclinas e 5-fluorouracil, além da redução da gravidade dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento, como mielossupressão, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e astenia (CUTANDO *et al.*, 2012).

Ações benéficas nos parâmetros do sono também foram identificadas após o consumo do aminoácido triptofano (LAYMAN *et al.*, 2018). O principal mecanismo molecular envolvido para tal efeito é a competição do triptofano com outros grandes aminoácidos neutros para atravessar a barreira hematoencefálica, convertendo o triptofano em serotonina, a precursora do hormônio promotor do sono, a melatonina (DUAN *et al.*, 2018).

Como a insônia tem origem multifatorial além de ser um fenômeno prevalente em pacientes com câncer de mama, é importante investigar se a insônia associada à depressão, dor, cansaço e fadiga (BARDWELL *et al.*, 2008; DAVIS *et al.*, 2014; FLEMING *et al.*, 2019), pode ser controlada com a suplementação oral de melatonina e triptofano, já que a prevalência e o impacto potencial desse distúrbio, não é rotineiramente rastreado se não há situações de queixas (SCHIEBER *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2016). Além disso, a melatonina ainda demonstra ter um papel oncostático em tumores hormônio-dependentes, apontando ser um agente terapêutico potencialmente útil para melhorar o sono e a qualidade de vida dessas pacientes (MENG *et al.*, 2017). Diante do exposto, a questão norteadora desta revisão integrativa foi se a suplementação via oral de melatonina e triptofano, pode influenciar na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama.

Figura 1 - Esquema da relação do sono, alimentação e produção da melatonina.



Fonte: Autoria própria.

2 Material e métodos

O estudo foi realizado de acordo com recomendações descritas no PRISMA-P 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses for Protocols 2015). A revisão integrativa foi registrada no PROSPERO CRD 42022352070.

2.1 Abordagem Experimental do Problema

Esta revisão integrativa foi conduzida através da questão norteadora: o consumo de melatonina e triptofano por suplementação oral, podem modular a qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama? As bases de dados utilizadas foram PubMed, Science Direct, Scopus, Web of Science e Lilacs. A última busca nas bases de dados foi realizada em 30 de outubro de 2022.

A pesquisa foi realizada nos idiomas português e/ou inglês, utilizando todas as possíveis combinações relacionadas ao câncer de mama e/ou “breast cancer”, em dois blocos de descritores: (a) termos relacionados ao sono (“sleep”, “insomnia”, “sleep disorders”,

“sleeplessness”, “vigilance”); (b) termos relacionados a melatonina (“melatonin”, “tryptophan”, “food sources”, “phyto melatonin”). Foi utilizado o operador booleano “OR” para estabelecer combinações entre descritores dentro de cada bloco e o operador booleano “AND” para combinar blocos. Também, quando necessário, foram empregados símbolos específicos de trucagens em cada plataforma de base de dados para capturar todas as variações de sufixos.

A busca foi realizada por pesquisadores independentes em setembro e outubro de 2022 e houve limitação da data de publicação entre janeiro de 2010 e maio de 2022. Esta limitação de data se deu, após as primeiras buscas dos estudos e constatou-se aumento de publicações envolvendo os descritores, a partir do ano de 2010. Para localizar possíveis estudos não encontrados na busca inicial, os autores realizaram uma busca reversa utilizando as listas de referências dos artigos selecionados.

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos na revisão artigos originais, experimentais, estudos de coorte, estudos prospectivos e estudos com pacientes em tratamento do câncer de mama, que relacionassem o consumo de suplemento via oral de melatonina e triptofano, precursor da serotonina que é produtora e secretora da melatonina.

Foram excluídas revisões bibliográficas, cartas ao autor, capítulos de livros, artigos com animais e duplicatas, artigos com pacientes sobreviventes do câncer de mama e pacientes com mais de um tipo de tumor primário.

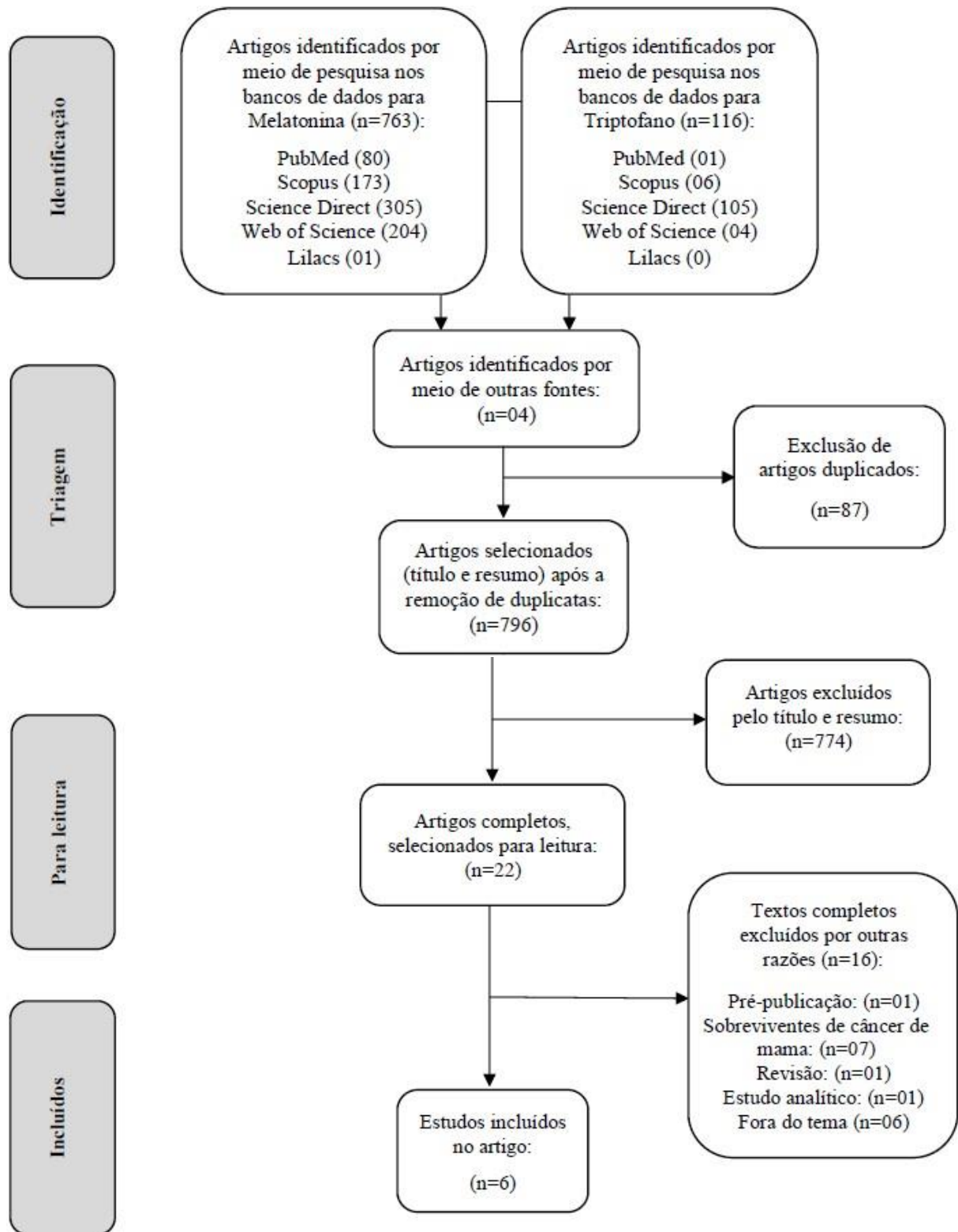
2.3 Seleção dos estudos

Dois autores independentes examinaram a elegibilidade dos artigos localizados. Inicialmente, foi realizada uma triagem com base na análise do título, seguido de uma revisão dos resumos e seleção dos artigos potencialmente elegíveis para serem lidos na íntegra. Os artigos pré-selecionados, entraram em discussão entre os autores e mediante a um consenso, foram incluídos no estudo e aqueles que entraram em desacordo, foram excluídos. Foi realizada ainda, uma busca reversa nas referências dos artigos inclusos, para averiguação da existência de algum artigo não encontrado na busca original.

Como demonstrado na Figura 2, foram encontrados 883 artigos e destes, 87 eram duplicados e foram excluídos. Dos 796 artigos restantes, foram excluídos 774 após a leitura dos

títulos e resumos. Após este procedimento, 22 artigos foram selecionados para leitura dos textos completos. Destes, 16 foram excluídos pois, 1 artigo era uma pré-publicação de um grande estudo (MELODY), 7 eram estudos realizados com sobreviventes do câncer de mama, 1 era um estudo de revisão, 1 estudo analítico e 6 estudos que estavam fora do tema, focando na avaliação do sono a partir de intervenções psicológicas, influência da prática de atividade física, restrição do consumo de carne na dieta e o outro foco no ritmo circadiano. Após busca reversa, não foi adicionado nenhum outro estudo. Por fim, 6 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade sendo selecionados para esta revisão (QUADRO 1).

Figura 2: Diagrama de Fluxo PRISMA.



Fonte: Autoria própria.

Quadro 1 – Descrição dos artigos selecionados para a revisão.

AUTOR/ANO	REVISTA	OBJETIVO	DESENHO	MÉTODO	N	PRINCIPAIS RESULTADOS
HANSEN <i>et al.</i> 2014	Breast Cancer Research and Treatment	Investigar se a melatonina poderia diminuir o risco de sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama em um período de três meses após a cirurgia e avaliar o efeito da melatonina em parâmetros subjetivos: ansiedade, sono, bem-estar geral, fadiga, dor e sonolência.	Experimental	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	54 mulheres	Risco de sintomas depressivos significativamente menor com melatonina do que com placebo [3 (11%) de 27 vs. 9 (45%) de 20]; risco relativo de 0,25 [IC 95% 0,077–0,80], dando um NNT de 3,0 [IC 95% 1,7–11,0]. Não foram encontradas diferenças significativas entre a ASC para os parâmetros subjetivos. Não foram encontradas diferenças nos efeitos colaterais ($p = 0,78$).
HANSEN <i>et al.</i> 2014	International Journal of Breast Cancer	Avaliar o efeito da melatonina na função cognitiva 2 semanas após a cirurgia.	Experimental	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	54 mulheres	Incidência de DCPO (2 semanas pós-operatório) = 0% (0/20) [IC 95% 0,0%; 16,8%] no grupo placebo (GP) e 0% (0/26) [IC 95% 0,0%; 13,2%] no grupo melatonina (GM). Incidência de DCPO (12 semanas pós-operatório) = 6,3% (1/16) [IC 95% 0,0%; 30,2%] no GP e 0% (0/26) [IC 95% 0,0%; 13,2%] no GM. Eficiência do sono maior no GM: diferença média de 4,28% [IC 95% 0,57; 7,82] ($p=0,02$). Período total de sono maior no GM: diferença média = 37,0 min. IC 95% 3,6; 69,7] ($p=0,03$).
INNOMINATO <i>et al.</i> 2015	Support Care Cancer	Avaliar o efeito da melatonina nos biomarcadores circadianos, sono e qualidade de vida em pacientes com câncer de mama.	Experimental	O estudo foi baseado em um desenho de medidas repetidas, com cada paciente sendo seu próprio controle.	32 mulheres	A melatonina na hora de dormir foi associada a uma melhora significativa em todos os marcadores analisados e na qualidade de vida global e escalas de funcionamento social e cognitivo. A expressão gênica do relógio da manhã aumentou após a ingestão de melatonina na hora de dormir. A melatonina não afetou a medida da actigrafia da ritmicidade circadiana ou o padrão diurno do cortisol.
MADSEN <i>et al.</i> 2016	Journal of Clinical Sleep Medicine	Investigar se a administração de uma dose oral de 6 mg de melatonina antes de dormir no perioperatório de cirurgia de câncer de	Experimental	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	48 mulheres	A administração de 6 mg de melatonina oral aproximadamente 1 hora antes de dormir resultou em aumento significativo da eficiência do sono e redução do despertar após o início do sono por todo o período pós-operatório de 2 semanas. Não foram encontradas outras diferenças significativas para os resultados de sono determinados pela actigrafia ou

		mama pode alterar os resultados do sono medidos por actigrafia.				parâmetros de resultados subjetivos no período perioperatório entre os grupos.
PALMER <i>et al.</i> 2020	PLOS ONE	Avaliar o efeito da melatonina antes do primeiro ciclo e durante o ACBC na função cognitiva. Avaliar o efeito da melatonina na flexibilidade mental juntamente com as mudanças no pré e pós-tratamento avaliado pelo valor delta (Δ) do Trail Making Test (Δ -TMT Parte A e B [AB]; desfecho primário), Δ -qualidade do sono e Δ -sintomas depressivos e sua relação com Δ -BDNF e Δ -TrkB.	Experimental	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	36 mulheres	A melatonina melhorou a função executiva nos escores do TMT, melhorou a memória episódica (imediate e tardia) e o reconhecimento no RAVLT, e aumentou a fluência verbal no COWAT ortográfico. O TMT-A-B (A-B) foi correlacionado negativamente com os níveis basais de TrkB e BDNF. Alterações no TrkB e BDNF foram inversamente associadas aos sintomas depressivos e à qualidade do sono, mas não aos escores do TMT.
VIVAS <i>et al.</i> 2021	Nutrición Hospitalaria	Avaliar a eficácia da ingestão de triptofano como tratamento para fogachos, astenia e insônia em pacientes com câncer de próstata, mama e colo uterino.	Experimental	Estudo de intervenção sem grupo controle	60 sujeitos	Aumento significativo nos níveis séricos de triptofano ao final do estudo ($p < 0,001$) e diminuição significativa nos escores dos sintomas. Embora não tenha sido encontrada significância estatística, observou-se melhora significativa em cada sintoma, bem como melhora na qualidade de vida ($p < 0,001$).

Fonte: Autoria própria.

3 Resultados encontrados

3.1 Suplementação de melatonina

Embora a melatonina seja regulada pelo sistema circadiano central, ela também pode modular os osciladores periféricos em tecidos e órgãos, o que a torna um marcador de ritmos circadianos (BOLLU; KAUR, 2019; LI *et al.*, 2017; PEREIRA; DOMINGOS; AGUIAR,

2020). Esses ritmos sincronizam a fisiologia interna, o metabolismo e o comportamento às condições externas sendo considerados uma característica da maioria dos seres vivos (EDGAR *et al.*, 2012).

Em humanos, a melatonina exógena é bem absorvida por via oral, bem distribuída e completamente metabolizada (KURDI; MUTHUKALAI, 2016). Este processo sofre extenso metabolismo de primeira passagem com biodisponibilidade variável de 10% a 56% (HULVAT, 2020). É uma substância altamente lipofílica com um consequente alto volume de distribuição, sendo que mais de 90% da melatonina circulante é eliminada pelo fígado. Por ser rapidamente absorvida, seus níveis plasmáticos máximos são atingidos em 60 a 150 minutos e a meia-vida de eliminação da melatonina fica em torno de 12 a 48 minutos, portanto, há efeitos residuais mínimos na manhã seguinte (PATEL; KURDI, 2015). Segundo Innominato *et al.* (2015), o ritmo diurno normal da secreção de melatonina é interrompido em pacientes com câncer, geralmente com uma diferença atenuada entre os valores diurnos e noturnos, por isso recomenda-se o seu uso para a diminuição dos efeitos colaterais causados pelo tratamento.

Os artigos selecionados para esta revisão, apresentaram doses experimentais entre 5mg e 20mg, sendo que essas doses aumentaram a eficiência do sono e o tempo total de sono durante o tratamento e após cirurgia de câncer de mama, como também apoiaram o uso da melatonina como uma intervenção segura e viável para melhorar o sono e consequentemente a qualidade de vida em pacientes com câncer.

O estudo (Melody) de Hansen *et al.* (2014a), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, utilizou 6mg de melatonina/placebo oral, antes e após a cirurgia, em mulheres com câncer de mama, com idade entre 30 e 75 anos. No primeiro momento, investigaram se a melatonina além de melhorar a qualidade do sono, poderia diminuir o risco de sintomas depressivos. Observaram que 45% das pacientes do grupo controle apresentaram sintomas depressivos e 11% no grupo melatonina. Os autores destacaram que o uso profilático do tratamento com melatonina, ou seja, 7 dias antes da cirurgia, pode ter sido uma vantagem. Não foram encontrados efeitos adversos entre os dois grupos, mostrando que a melatonina é bem tolerada nesta dose.

Na continuidade do estudo, Hansen *et al.* (2014b), hipotetizaram que a melatonina melhoraria a função cognitiva, além dos parâmetros subjetivos como ansiedade, sono, bem-estar geral, fadiga, dor e sonolência neste mesmo cenário. Os resultados encontrados não demonstraram um efeito da melatonina na função cognitiva, mas demonstraram melhora na eficiência e o tempo total de sono no grupo melatonina.

Já Madsen *et al.* (2016), num recorte do mesmo estudo (Melody), investigaram se a administração de 6mg de melatonina, aproximadamente 60 minutos antes de dormir por 3 noites no período pré-operatório e até pelo menos uma semana de pós-operatório (divididos em dias 1, 2 e 3; e dias 4, 5 e 6), poderia alterar os resultados do sono medidos por actigrafia. O estudo não encontrou diferenças significativas nos resultados do sono pré-operatório e demonstrou um aumento significativo da eficiência do sono (PO123, $p = 0,016$; PO 456, $p=0,007$) e redução do despertar após o início do sono (PO123, $p=0,035$; PO456, $p=0,01$) por todo o período pós-operatório de 2 semanas. Os autores concluíram, então que o uso da melatonina alterou significativamente a eficiência do sono e a vigília no início do sono após a cirurgia, mas não teve efeitos em outros resultados objetivos (actigrafia) do sono ou na qualidade subjetiva do sono.

No estudo com mulheres com câncer de mama metastático recebendo terapia hormonal ou trastuzumabe, Innominato *et al.* (2015) testaram, por 2 meses, o uso de 5 mg de melatonina oral na hora de dormir em 32 pacientes com câncer de mama. Foram avaliados o sono, a ritmicidade circadiana por actigrafia, padrões diurnos de cortisol sérico e a expressão dos genes *clock* centrais PER2 e BMAL1 em células mononucleares do sangue periférico, antes de iniciar e após a terapia com melatonina. O resultado foi associado a uma melhora significativa na qualidade objetiva do sono, na fragmentação e quantidade do sono, sono subjetivo, gravidade da fadiga, qualidade de vida global e nas escalas de funcionamento social e cognitivo. A expressão do gene *clock* matinal aumentou e é importante frisar que a melatonina, não afetou a medida da actigrafia da ritmicidade circadiana, nem o padrão diurno do cortisol (INNOMINATO *et al.*, 2015).

Estudos recentes (BRZECKA *et al.*, 2020; PASHAKI *et al.*, 2020) demonstram que pacientes em tratamento de câncer sofrem com as cascatas inflamatórias ativadas pela doença, além da quimioterapia, causando alterações cognitivas e comportamentais. A produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa já foram encontradas em estruturas do hipocampo, diminuindo o processo da memória verbal durante as infusões de quimioterápicos.

Com isso, Palmer *et al.* (2020) testaram a hipótese de que 20mg de melatonina antes e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante para câncer de mama (CQACM), reduziria os efeitos colaterais associados ao comprometimento cognitivo, como também diminuiria os sintomas depressivos e qualidade do sono, e ainda, se esses efeitos estavam relacionados aos níveis séricos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e seu receptor, tropomiosina quinase B (TrkB). De acordo com Palmer *et al.* (2020) vários estudos, demonstram que a melatonina exógena tem uma influência positiva nos sintomas depressivos e na qualidade do

sono em pacientes com câncer de mama. No entanto, seu efeito neuroprotetor para contra regular a neurotoxicidade induzida pela quimioterapia ainda possui lacunas a serem exploradas. Alguns indícios apontam que há um comprometimento da produção noturna de melatonina, associada à redução da eficiência do sono, em pacientes submetidas à quimioterapia e esta pode ser uma justificativa.

Assim, os pesquisadores utilizaram no estudo, a suplementação de 20mg de melatonina/placebo oral, em 36 mulheres com câncer de mama, com idade entre 18 e 75 anos, após serem submetidas a mastectomia e que estavam agendadas para o primeiro ciclo do tratamento quimioterápico. As participantes foram distribuídas aleatoriamente em grupo melatonina e grupo placebo para receber melatonina oral ou placebo por 10 dias. As participantes iniciaram o uso 3 dias antes da sessão, 1 hora antes de deitar e mais 7 dias após a infusão, totalizando 10 dias. Os resultados demonstraram que o grupo melatonina reduziu significativamente ($p=0,001$) os efeitos colaterais do momento pré para o momento pós-tratamento. Os resultados revelaram, também, que a melatonina melhorou a função executiva, melhorou a memória imediata e tardia, o reconhecimento e aumentou a fluência verbal. A quantidade de sono apresentou uma melhora, apoiado no efeito da melatonina em regular o ciclo circadiano.

A investigação destes estudos demonstrou que os achados de suplementação oral de melatonina sugerem seu efeito neuroprotetor neutralizando os efeitos adversos dos tratamentos quimioterápicos nas funções cognitivas, na qualidade do sono e sintomas depressivos associando a melhores resultados de saúde.

3.2 Suplementação de triptofano

Foram encontrados poucos estudos para tratamento da insônia com suplementação oral de triptofano com pacientes em tratamento do câncer, sendo que nestes estudos o triptofano foi administrado em doses diárias que variaram de 1g a 5g, observando efeito significativo sobre o sono no tratamento crônico da insônia grave (HAJAK *et al.*, 1991; HUETHER *et al.*, 1992; SPINWEBER, 1986; WANG *et al.*, 2016). Destes estudos, apenas um investigou se a suplementação de triptofano poderia controlar a insônia de pacientes com câncer de mama (VIVAS *et al.*, 2021).

A via serotoninérgica está envolvida no aparecimento de problemas com o sono, dor e ansiedade. A serotonina ingerida por via oral não é incorporada nas vias serotoninérgicas do sistema nervoso central (SNC), uma vez que não atravessa a barreira hematoencefálica. No

entanto, o triptofano, que é um aminoácido essencial para a síntese de proteínas e precursor do neurotransmissor serotonina e outros metabólitos como melatonina, quinurenina e niacina, pode atravessar a barreira hematoencefálica. Uma vez no SNC, é convertido em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) e depois descarboxilado em serotonina. Níveis reduzidos de triptofano correlacionam-se com níveis reduzidos de serotonina (PEREIRA, DOMINGOS; AGUIAR, 2020). Porém, por ser um componente natural da dieta, o triptofano tanto pode ser obtido em quantidades suficientes para a síntese de serotonina e outros compostos quanto pode ser suplementado sem complicações, pois apresenta baixa toxicidade, sem efeitos adversos (BADRIA, 2002; HOENICKE *et al.*, 2001; LAYMAN *et al.*, 2018).

O estudo encontrado (VIVAS *et al.*, 2021) foi de intervenção, sem grupo controle, em um serviço de radioterapia oncológica com 60 pacientes, dentre estes, 13 estavam em tratamento de câncer de mama e que apresentavam ondas de calor, astenia e insônia. Foram incluídas pacientes com valores sanguíneos de triptofano entre 30 e 95ng/ml. Foi administrado 3g de L-triptofano diariamente, durante um ano, e após o período interventivo, observou-se que a suplementação havia sido bem tolerada, apresentando melhora da qualidade de vida ($p < 0,001$). Os resultados encontrados, também, um aumento significativo no valor do triptofano sérico ao final do estudo ($p < 0,001$) e diminuição significativa nos escores dos sintomas de ondas de calor, astenia e insônia ($p < 0,001$) (VIVAS *et al.*, 2021).

Portanto, o uso da suplementação via oral de triptofano e seus benefícios para pacientes com câncer de mama ainda possui muitas lacunas e seus estudos devem ser sistematizados para sua aplicação e demonstração de efetividade.

4 DISCUSSÃO

A melatonina parece modular os fatores que mais frequentemente desfavorecem a qualidade de vida de pacientes em tratamento do câncer de mama, como por exemplo a ansiedade, insônia, fadiga e dor. Diante desta suposição, o objetivo desta revisão foi analisar se a suplementação oral de melatonina ou triptofano poderia influenciar benéficamente, modulando a qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama. A maioria dos estudos publicados analisou o efeito da suplementação oral na função cognitiva, sintomas depressivos, fadiga e a insônia em pacientes em tratamento ou sobreviventes do câncer de mama, porém o foco desta revisão foi com pacientes em tratamento.

Por apresentar inúmeros benefícios à saúde, suporte de tratamentos e prevenção de doenças, a melatonina tem seguido um curso bastante amplo na pesquisa de sua aplicação (HANSEN *et al.*, 2012; MERCAU *et al.*, 2019; POSADZKI *et al.*, 2018; WILHELMSEN *et al.*, 2011) e nesta revisão, tal fato pôde ser evidenciado pela grande variabilidade na estrutura dos desenhos metodológicos, sendo encontrados estudo randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (n=3); ensaios clínicos (n=2); intervenção sem grupo controle (n=1); e medidas repetidas com o sujeito sendo o próprio controle (n=1), e também por diferentes períodos interventivos, que variaram de poucos dias a vários meses de intervenção. Essas diferenças, tanto no desenho metodológico, quanto no tempo de intervenção pareceram importantes para averiguar os efeitos positivos e negativos em relação ao tempo e a eficiência da dose em relação à qualidade do sono, visando a segurança na aplicabilidade da melatonina na prática clínica.

A dose comercial de melatonina recomendada é estabelecida entre 0,21mg a 10mg/dia, no entanto, nos estudos selecionados, as doses aplicadas variaram de 5mg a 20mg. Na observância da dosagem adequada para o processo interventivo, Palmer *et al.* (2020) utilizaram 20mg e destacaram que a melatonina é uma opção atraente para atenuar as queixas mais prevalentes relacionadas ao tratamento quimioterápico como perda da memória, sintomas depressivos e distúrbios do sono. Além disso, foi encontrado um efeito neuroprotetor nas funções cognitivas após o 1º ciclo de quimioterapia, sendo que estes autores relataram, também, que essa dosagem de melatonina teria sido usada anteriormente para neoplasias e outras condições e que não havia apresentado efeitos colaterais importantes. Já Hansen *et al.* (2014b) utilizaram 6mg de melatonina, e não encontraram efeito neuroprotetor nas funções cognitivas, mas demonstraram aumento da eficiência e do tempo total do sono após a cirurgia. Melhoras na qualidade do sono e nos sintomas depressivos, segundo Hansen *et al.* (2014a), que também utilizaram 6mg de melatonina, poderiam ser explicados pelo efeito benéfico desta nas ações antiestresse e antidepressivas.

Embora o triptofano também venha sendo amplamente estudado para distúrbios do sono, o único estudo (VIVAS *et al.*, 2020) selecionado com a suplementação de triptofano e pacientes com câncer de mama, teve como objetivo analisar uma possível melhora na qualidade de vida, diminuição das ondas de calor, insônia e astenia. A dose utilizada entre 1g e 3g (de acordo com os valores sanguíneos individuais de triptofano), durante 4 meses, foi bem tolerada, não apresentando complicações nem efeitos adversos. O estudo não encontrou uma relação estatística significativa entre os níveis de triptofano no sangue e o conjunto de sintomas, mas observou uma melhora na qualidade de vida associada a maior pontuação nas escalas aplicadas.

Como o triptofano é um componente natural da dieta e pode ser obtido em quantidades suficientes para a síntese de serotonina, a suplementação pode ter sido uma forma de equilibrar os baixos níveis encontrados no sangue dos participantes do estudo, repercutindo na melhoria da insônia.

Da mesma forma, como em outros estudos relacionados com a suplementação de triptofano e distúrbios do sono (transtornos psiquiátricos, dependência de drogas, sintomas de depressão), a utilização deste foi bem tolerado, não apresentando toxicidade ou sobrecarga renal ou hepática, mesmo com o uso de doses bem maiores que as recomendadas. Os resultados do estudo de Wang *et al.* (2016), que utilizaram a suplementação de 1g de triptofano no grupo controle e 1g de glicose no grupo placebo, não demonstraram melhoras nos transtornos psiquiátricos, mas puderam aliviar os distúrbios do sono em curto prazo. Resultados semelhantes também foram encontrados por Sutanto, Loh e Kim (2022) ao analisar o impacto da suplementação de triptofano na qualidade do sono. Estes autores demonstraram que a suplementação de triptofano encurtou a vigília após o início do sono e que o grupo que recebeu suplementação de 1 g de triptofano teve uma vigília mais curta após o início do sono do que o grupo com suplementação menor que 1g de triptofano. Sutanto, Loh e Kim (2022) demonstraram, ainda, que a suplementação de triptofano não afetou outros componentes do sono. Portanto, pode-se concluir que a utilização da suplementação de triptofano é segura, não apresenta toxicidade mesmo em altas doses e pode modular o sono na sua latência como também na qualidade e duração de tempo.

Os estudos analisados nesta revisão pouco relataram sobre os efeitos adversos que a melatonina e o triptofano podem gerar, no entanto é possível encontrar na literatura considerações importantes sobre essas implicações. Tais análises têm sido realizadas a fim de averiguar a segurança no uso da melatonina exógena em diferentes públicos e situações (HANSEN *et al.*, 2014a; HANSEN *et al.*, 2014b). Os efeitos adversos mais comuns encontrados nos grupos de intervenção dos artigos selecionados, para esta revisão, foram tontura, dor de cabeça, náusea, parestesia e sonolência diurna (HANSEN *et al.*, 2014a; HANSEN *et al.*, 2014b; MADSEN *et al.*, 2016), contudo nesses mesmos estudos os grupos placebo também apresentaram alguns destes efeitos adversos, o que pode sugerir que a melatonina não seja causadora dos mesmos.

Dos estudos selecionados para esta revisão, dois utilizaram, também, a actigrafia como instrumento de monitoração e análise do padrão do sono, e demonstraram eficácia mesmo quando os resultados foram comparados com avaliações subjetivas. Para avaliar a qualidade do sono, a actigrafia capta os movimentos corpóreos (considerando o volume e a intensidade dos

movimentos) e faz uma inferência indireta sobre o tempo total de sono, a latência do sono, a eficiência do sono e o estado de vigília após o início do sono (MARINO *et al.*, 2013).

No estudo de Innominato *et al.* (2015) as análises através do actígrafo puderam demonstrar os desfechos primários como parâmetro circadiano, coeficiente de autocorrelação em 24h e um parâmetro de sono. Já Madsen *et al.* (2016), utilizaram o actígrafo para comparar seus resultados com aqueles analisados nas escalas subjetivas do sono, demonstrando que a eficiência do sono variou dentro dos valores (91% a 97%) de normalidade do sono, sem apresentar variação inferior a 85%, que é um valor estabelecido para o sono caracterizado como patológico. Resultados semelhantes aos encontrados por Madsen *et al.* (2016), foram apresentados por Marino *et al.* (2013) que realizaram uma validação da actigrafia, através da comparação com os resultados encontrados por polissonografia, e afirmaram que a precisão específica foi superior a 80%, numa população (n=77) composta por jovens e adultos de meia-idade, de ambos os sexos, com e sem insônia. Estes autores concluíram, também, que a actigrafia é um meio útil e válido para estimar o tempo total de sono e vigília após o início do sono em estudos de campo.

Mas, apesar dos resultados positivos apresentados, de acordo com os estudos selecionados para esta revisão, é importante considerar que esta revisão integrativa apresenta algumas limitações. Como estratégia de busca, foi utilizado um período de data, podendo ocasionar perda de referências. Quatro estudos selecionados eram controlados, randomizados e duplo-cego, mas dois não tiveram o grupo controle e uma alocação cega com um placebo ou tratamento. Além disso, há um risco de viés, pois além de apresentarem um pequeno número de participantes nas pesquisas, alguns estudos ainda tiveram perdas significativas durante o seguimento.

Entretanto, após a análise dos desenhos metodológicos e interventivos dos estudos selecionados para esta revisão integrativa, foi possível observar que mesmo com as diferenças nos tempos de intervenção, abriu-se a possibilidade em realizar comparações sobre os efeitos da melatonina em relação à duração dos tratamentos interventivos, pois os resultados encontrados, a curto prazo demonstraram um efeito positivo logo no começo das intervenções tanto com a melatonina, quanto com o triptofano.

Isso parece aumentar a segurança em relação a utilização da melatonina e do triptofano em pacientes com câncer de mama, gerando, também, uma ação benéfica que se inicia em pouco tempo de uso. Outro ponto importante está relacionado aos resultados das variáveis de análise, pois todos os estudos apresentaram resultados positivos para pelo menos uma das variáveis analisadas, sendo que as que mais se destacaram foram a qualidade do sono e a ansiedade. Além

disso, efeitos colaterais não foram relatados. Entretanto, a melhoria na qualidade do sono observada nos estudos deve ser criteriosa, considerando a variedade dos métodos utilizados.

5 CONCLUSÃO

Independentemente do estágio da doença, da fase do tratamento, presença de metástase e da idade das pacientes, foi possível observar nos estudos selecionados para esta revisão, que a utilização da suplementação oral de melatonina e do triptofano próximo a hora de dormir, demonstrou melhora do tempo total de sono, diminuição da gravidade da fadiga, da fragmentação e da quantidade do sono. Gerando, portanto, qualidade de vida global para as pacientes em tratamento de câncer de mama, demonstrando também que a suplementação oral da melatonina e do triptofano pode ser considerada segura e eficiente, pois foram poucas as intercorrências relatadas.

No entanto, mais estudos relacionados a esta temática devem ser realizados, considerando delineamentos com um maior número de participantes. Sugere-se também, cautela com a suplementação de melatonina e de triptofano em algumas condições autoimunes, uma vez que nesta situação, a literatura tem demonstrado uma possível estimulação do sistema imune através da produção de citocinas pró-inflamatórias.

REFERÊNCIAS

BADRIA, F. A. Melatonin, serotonin, and tryptamine in some Egyptian food and medicinal plants. **Journal of Medicinal Food**, v. 5, n. 3, p.153-157, 2002. DOI:10.1089/10966200260398189.

BARDWELL, W. A. *et al.* The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. **Psychooncology**, v. 17, p. 9-18, 2008. DOI: 10.1002/pon.1192.

BOLLU, P. C. Sleep medicine: insomnia and sleep. **Missouri Medicine**, v. 116, n. 1, p. 68-75, 2019.

BRZECKA, A. *et al.* The association of sleep disorders, obesity and sleep-related hypoxia with cancer. **Current Genomics**, v. 21, n. 6, p. 444-453, 2020. DOI: 10.2174/1389202921999200403151720.

BURGESS, C. *et al.* Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. **British Medical Journal**, v. 330, n. 702, 2005. DOI: 10.1136/bmj.38343.670868.D3.

CARDINALI, D. P.; GOLOMBEK, D. A. Let there be sleep-on time. **Lancet**, v. 373, n. 9662, p. 439-441, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61813-9.

CUTANDO, A. *et al.* Role of melatonin in cancer treatment. **Anticancer Research**, v. 32, n. 7, p. 2747–2753, 2012.

DAVIS, M. P. *et al.* Insomnia in patients with advanced cancer. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 31, n. 4, p. 365–373, 2014. DOI: 10.1177/1049909113485804.

DIBNER, C.; SCHIBLER, U.; ALBRECHT, U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. **Annual review of physiology**, n. 72, p. 517–549, 2010. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821.

DUAN, K. M. *et al.* The role of tryptophan metabolism in postpartum depression. **Metabolic Brain Disease**, v. 33, p. 647–660, 2018. DOI: 10.1007/s11011-017-0178-y.

EDGAR, R. S. *et al.* Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. **Nature**, v. 485, p. 459–464, 2012.

FLEMING, L. *et al.*, Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. **Sleep**, v. 42, n. 3, p. 245, 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsy245.

GOLOMBEK, D. A. *et al.* Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. **European Journal of Pharmacology**, v. 762, p. 42–48, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.032.

HAJAK, G. *et al.* The influence of intravenous l-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. **Pharmacopsychiatry**, v. 24, n. 1. P. 17-20, 1991. DOI: 10.1055/s-2007-1014427

HANSEN, M. V. *et al.* the effect of melatonin on depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The Melody trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. **British Medical Journal**, v. 2, n. 1, 2012. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000647.

HANSEN, M. V. *et al.* Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 145, n. 3, p. 683–695, 2014. DOI: 10.1007/s10549-014-2962-2.

HANSEN, M. V. *et al.* Effect of melatonin on cognitive function and sleep in relation to breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **International Journal of Breast Cancer**, v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/416531.

HOENICKE, K. *et al.* Determination of free and conjugated indole-3-acetic acid, tryptophan and tryptophan metabolites in grape must and wine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5494-5501, 2001. DOI: 10.1021/jf010575v.

HUETHER, G. *et al.* The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. **Psychopharmacology**, v. 109, p. 422-432, 1992. DOI: 10.1007/BF02247718.

HULVAT, M. C. Cancer incidence and trends. **Surgery Clinical**, v. 100, n. 3, p. 469–481, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.01.002>.

INNOMINATO, P. F. *et al.* The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. **Support Care Cancer**, v. 24, p. 1097-1105, 2015. DOI: 10.1007/s00520-015-2883-6,

KURDI, M. S.; MUTHUKALAI, S. P. The efficacy of oral melatonin improving sleep in cancer patients with insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled study. **Indian Journal Palliative Care**, v. 22, p. 295–300, 2016. DOI: 10.4103/0973-1075.185039.

LAYMAN, D. K. *et al.* Applications for α -lactalbumin in human nutrition. **Nutrition Reviews**, v. 76, n. 6, p. 444–460, 2018. DOI: 10.1093/nutrit/nuy004.

LI, Y. *et al.* Melatonin for the prevention and treatment of cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 24, p: 39896-39921, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.16379.

LIU, L. *et al.* Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. **Psychooncology**, v. 18, n. 2, p. 187–194, 2009. DOI: 10.1002/pon.1412.

MADSEN, M. T. *et al.* Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 12, n. 2, p. 225-233, 2016. DOI: 10.5664/jcsm.5490.

MARINO, M. *et al.* measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. **Sleep**, v. 36, n. 11, p. 1747-1755, 2013. DOI: 10.5665/sleep.3142.

MENG. X. *et al.* Dietary sources and bioactivities of melatonin. **Nutrients**, v. 9, n. 367, 2017. doi:10.3390/nu90403671.

MERCAU, M. E. *et al.* Melatonin prevents early pituitary dysfunction induced by sucrose-rich diets. **Journal of pineal research**, n. 66, v. 2, 2019. DOI: 10.1111/jpi.12545.

PALMER, A. S. *et al.* Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Plos One**, v. 15, n. 4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231379>.

PASHAKI, A. S. *et al.* A randomized, controlled, parallel-group, trial on the effects of melatonin on fatigue associated with breast cancer and its adjuvant treatments. **Integrative Cancer Therapies**, v. 20, p. 1–6, 2021. DOI: 10.1177/1534735420988343.

PATEL, T.; KURDI, M. S. A comparative study between oral melatonin and oral midazolam on preoperative anxiety, cognitive, and psychomotor functions. **Journal Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 31, N. 1, p. 37–43, 2015. DOI: 10.4103/0970-9185.150534.

PEREIRA, G. A.; DOMINGOS, A. L. G.; AGUIAR, A. S. Relationship between food consumption and improvements in circulating melatonin in humans: integrative review. **Critical Reviews in food in Science and Nutrition**, v. 62, n. 2, p. 670-678, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2020.1825924.

POSADZKI, P. P. *et al.* Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 18, 2018. DOI: 10.1186/s12916-017-1000-8

SCHIEBER, K. *et al.* The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment. **Sleep Medicine**, v. 58, p. 107–113, 2019. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.02.018.

SPINWEBER, C. L. L-tryptophan administered to chronic sleep-onset insomniacs: late-appearing reduction of sleep latency. **Psychopharmacology**, v. 90, n. 2, p. 151-155, 1986. DOI:10.1007/BF00181230

SUTANTO, C. N.; LOH, W. W.; KIM, J. E. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Nutrition Reviews**, v. 80, n. 2, p. 306–316, 2022. DOI: 10.1093/nutrit/nuab027.

TALIB, W. H. *et al.* Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. **Molecules**, v. 26, n. 9, 2021. DOI: 10.3390/molecules26092506.

VAN DALFSEN, J. H.; MARKUS, C. R. Interaction between 5-HTTLPR genotype and cognitive stress vulnerability on sleep quality: effects of sub-chronic tryptophan administration. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 3, 2015. DOI: 10.1093/ijnp/pyu057.

VIVAS, J. P. *et al.* Triptófano como suplemento dietético y tratamiento de los sofocos, la astenia y el insomnio en el cáncer. **Nutrición Hospitalaria**, v. 38, n. 3, p. 568-574, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03404>.

WANG, D. *et al.* Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 28, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000004135.

WILHELMSSEN, M. *et al.* Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. **Journal of pineal research**, v. 51, n. 3, p. 270–277, 2011. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x.

ZHOU, J. *et al.* Higher-protein diets improve indexes of sleep in energy-restricted overweight and obese adults: results from 2 randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 766–774, 2016. DOI: 10.3945/ajcn.115.124669. Epub 2016 Feb 10.

2.6 ALIMENTAÇÃO FACILITADORA DO SONO: O QUE HÁ NA LITERATURA?

Um fator que pode ter influência sobre a preservação do sono é a ingestão alimentar, já que ambos desempenham importância significativa para a manutenção da saúde e o bem-estar a longo prazo (DASHTI *et al.*, 2015).

Segundo Sanlier e Sabuncular (2020) em sua revisão, indivíduos que dormem mal, têm padrões nutricionais irregulares, como o consumo de alimentos ricos em calorias atendendo à maior parte das necessidades energéticas por meio de gorduras e/ou carboidratos refinados, consumindo menos vegetais e frutas. Além da duração do sono, o tempo de sono também está intimamente ligado à ingestão alimentar. Adormecer muito tarde aumenta a probabilidade de um menor tempo de duração do sono, e as pesquisas relatam que quem consome, significativamente, mais alimentos calóricos apresentam uma piora na qualidade do sono. Em relação aos macronutrientes, os que dormem tarde consomem maior proporção de gordura, carboidratos e proteínas a partir das 20 horas (GRANDNER *et al.*, 2013).

Porém, é relevante destacar que, tanto dietas com baixo teor de carboidratos como as com alto teor, estão relacionadas às mudanças na qualidade do sono. Mudar as proporções de carboidratos na dieta afeta principalmente o sono REM como também alterações do sono NREM, latência do sono e atraso no início do REM (ST-ONGE; MIKIC; PIETROLUNGO, 2016).

A relação entre a ingestão alimentar e o sono ganhou considerável atenção científica nos últimos anos, mostrando que através de pesquisas de intervenção pode-se compreender como fatores dietéticos específicos influenciam diretamente nos resultados do sono. Para contemplar e contribuir com esta afirmação, Garrido *et al.* (2013) relataram que o consumo de alimentos contendo altas concentrações de melatonina e serotonina é frequentemente associado a melhorias na duração e qualidade do sono.

Além disso, benefícios nos parâmetros do sono também foram identificados, após o consumo do aminoácido triptofano, segundo Layman *et al.* (2018). O principal mecanismo molecular envolvido para tal efeito é a competição do triptofano com outros grandes aminoácidos neutros para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), convertendo o triptofano em serotonina, o precursor do hormônio promotor do sono, a melatonina (DUAN *et al.*, 2018).

Vários neurotransmissores estão envolvidos no ciclo sono-vigília, incluindo 5-hidroxitriptofano (5-HT), GABA, orexina, hormônio concentrador de melanina, colinérgico, galanina, noradrenalina e histamina (SAPER; SCAMMELL; LU; 2005). Intervenções nutricionais que atuem sobre esses neurotransmissores podem impactar positivamente no sono, pois a síntese de serotonina depende da disponibilidade de triptofano no cérebro (HALSON, 2014). Pode-se observar que atualmente o padrão alimentar têm se inclinado para um aumento de ingestão de proteínas, e isto pode estar associado à melhoria da qualidade do sono, provavelmente devido ao seu alto teor de triptofano além de vitamina B12, o que parece auxiliar na regulação do sono. Ter um sono reparador, além de contribuir para os efeitos da melatonina no organismo, pode aumentar sua síntese e o número de seus receptores cerebrais (YU *et al.*, 2017).

O triptofano é transportado através da barreira hematoencefálica por um sistema que compartilha transportadores com vários aminoácidos neutros grandes (LNAA). A proporção de triptofano: LNAA no sangue, é essencial para o transporte do triptofano para o cérebro e pode ser aumentada através do consumo de alimentos ricos em carboidratos complexos, proteínas e α -lactalbumina (proteína derivada de soro de leite) (HALSON, 2014). Por outro lado, a diminuição no consumo de alimentos fontes de triptofano, demonstrou reduzir a qualidade do sono. O mecanismo que pode explicar isso, gira em torno da competição do triptofano com outros grandes aminoácidos neutros como a valina, leucina, isoleucina, tirosina e fenilalanina (DUAN *et al.*, 2018).

A α -lactalbumina, foi relatada no estudo de Markus *et al.* (2000) como tendo os mais altos níveis naturais de triptofano entre todas as fontes alimentares proteicas. A ingestão de proteína de soro de leite enriquecida com α -lactalbumina aumentou significativamente ($p < 0,05$) o triptofano: LNAA em 48% em comparação com uma dieta enriquecida com caseína. Pouco tempo depois, os mesmos autores realizaram outro estudo com adultos saudáveis ($n = 14$) com queixas de sono. Eles consumiram “shakes” contendo α -lactalbumina (20 g) ou um placebo de caseína. A ingestão noturna de α -lactalbumina resultou em um aumento de 130% no triptofano: LNAA antes de dormir e uma pequena redução, mas significativa, na sonolência matinal, além de um melhor estado de alerta na manhã seguinte (MARKUS *et al.*, 2005).

A presença do triptofano, bem como do metabólito imediato em sua via biossintética, a serotonina, foi observada em várias frutas e vegetais (BADRIA, 2002; HOENICKE *et al.*, 2001). Considerando esta afirmativa, o consumo dessas frutas pode trazer benefícios por meio da potencialização dos efeitos na saúde mediados pela melatonina contra processos oxidativos ou insônia (HARDELAND; COTO-MONTES; POEGGELER, 2003).

Entre os alimentos de origem animal, são encontradas altas concentrações de melatonina em ovos, peixes, carnes, leite animal e humano (KARUNANITHI, *et al.*, 2014). O leite é bem conhecido por promover o sono por causa de seus altos níveis de triptofano, podendo ser convertido em melatonina (MILAGRES *et al.*, 2014). Neste estudo foram identificadas melhorias nos parâmetros do sono como o aumento do tempo e eficiência do sono e diminuição da sua latência, após o consumo do leite. Este mesmo estudo, apontou para maiores concentrações de melatonina no leite extraído à noite, apresentando uma vantagem no que diz respeito à indução do sono, em comparação ao leite extraído durante o dia. O consumo de leite noturno (com concentração de melatonina de 39,43 pg/mL) em comparação com o leite diurno (4,03 pg/mL) aumentou significativamente a concentração circulante de melatonina (26,5%) em ratos, indicando que altas concentrações de melatonina são necessárias para que o leite afete concentrações de melatonina no sangue.

Além do triptofano, sabe-se e está bem documentado que a melatonina é encontrada em vários alimentos como frutas, leite, cereais e que o consumo desses alimentos está associado a benefícios gerais da saúde, aumentando significativamente as concentrações séricas e elevando a capacidade antioxidante em humanos, sendo, portanto, considerada um nutracêutico (MENG *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2020).

Lin *et al.* (2011) desenvolveram um estudo para avaliar os efeitos do consumo de kiwi em várias medidas subjetivas e objetivas da qualidade do sono. Os resultados deste estudo mostraram que a qualidade do sono (duração total e eficiência) melhorou significativamente em indivíduos adultos após 4 semanas de consumo de 2 kiwis todos os dias, 1 hora antes da hora de dormir. A abundância de antioxidantes em kiwis e alto teor de serotonina podem ser o mecanismo possível para explicar seus efeitos na melhoria da qualidade do sono.

Foi demonstrado, também, por Garrido *et al.* (2010) que a cereja pode promover melhora do sono. O estudo avaliou se o consumo de cereja, por 3 dias influenciaria positivamente no ciclo sono-vigília e a capacidade antioxidante total, bem como aumento dos níveis de 6-sulfatoximetatonina (aMT6-s), o metabólito que reflete a concentração noturna de melatonina, encontrada na primeira urina matinal.

Observou-se nesse estudo, que a ingestão de 200 g de cereja, 2 vezes ao dia produziu efeitos benéficos nos ritmos sono-vigília em participantes acima de 60 anos. No entanto, esses efeitos foram diferentes dependendo do tipo de cultivo da cereja ingerida e dos parâmetros de sono avaliados. Neste mesmo estudo, observou-se um aumento significativo nos níveis de aMT6-s urinário em relação aos valores basais, sendo uma evidência indireta de um aumento nos níveis de melatonina circulantes como consequência da ingestão destas cerejas. Nesse

sentido, esse aumento encontrado devido à ingestão de cereja, foi considerado um reflexo de elevação de melatonina circulante, possivelmente tornando um fator que contribuiu para diminuir a frequência de insônia (GARRIDO *et al.*, 2010).

Da mesma forma, Howatson *et al.* (2012) investigaram os efeitos do suco natural de cereja Montmorency no concentrado urinário (aMT6-s) sobre a qualidade do sono em adultos saudáveis. Os resultados encontrados foram que o suco de cereja azedo na dieta aumentou os níveis de melatonina urinária e proporcionou melhora no tempo e na qualidade do sono dos participantes do estudo.

Levando em consideração que a elevação de melatonina circulante demonstrado pelo aumento nos níveis de aMT6-s pode contribuir positivamente na qualidade do sono, o consumo de uvas também pode ser uma opção para tal. González-Flores *et al.* (2012) observaram que a ingestão de 200 mL de suco de uva integral 2 vezes ao dia por 5 dias consecutivos, aumentou significativamente aMT6-s urinário e a capacidade antioxidante em jovens, indivíduos de meia-idade e idosos, mostrando que tais resultados foram consistentes em relação a estudos anteriores.

Além do suco de uva, a ingestão de suco extraído de um quilo de abacaxi ou laranja, ou ainda, o consumo de duas bananas diariamente, aumentam significativamente a concentração de melatonina sérica perto do pico dos níveis fisiológicos noturnos, alcançando seu ápice 120 minutos após a ingestão, contribuindo também para os níveis de antioxidantes no sangue (SAE-TEAW *et al.*, 2012). Porém, mais estudos são necessários para verificar se tais alimentos podem fornecer benefícios clinicamente significativos para aqueles que não têm produção endógena de melatonina (SAE-TEAW *et al.*, 2012).

Corroborando com o estudo acima, Kim *et al.* (2020) investigaram se um suco natural feito com folhas de alface, laranja, abacaxi e cerejas congeladas (com concentração de 28, 44, 14 e 14%, respectivamente), influenciava na qualidade do sono em adultos com distúrbios do sono. Foram selecionados 32 adultos com queixas relativas ao sono e que não possuíam quaisquer comorbidades. Esses indivíduos receberam por 8 semanas consecutivas 250 ml do suco indutor do sono, 2 vezes ao dia. A qualidade do sono e os parâmetros foram registrados por actígrafo por 7 dias consecutivos, e os escores do questionário que avaliava a qualidade do sono (PSQI) foram avaliados antes e depois da intervenção. Os escores do PSQI diminuíram significativamente correlacionando com um declínio na escala de gravidade da fadiga. A eficiência e o tempo total de sono aumentaram, e a latência do sono, contagens totais, índice de fragmentação do sono e índice de movimento diminuíram significativamente, sugerindo um aumento do tônus vagal cardíaco durante o sono.

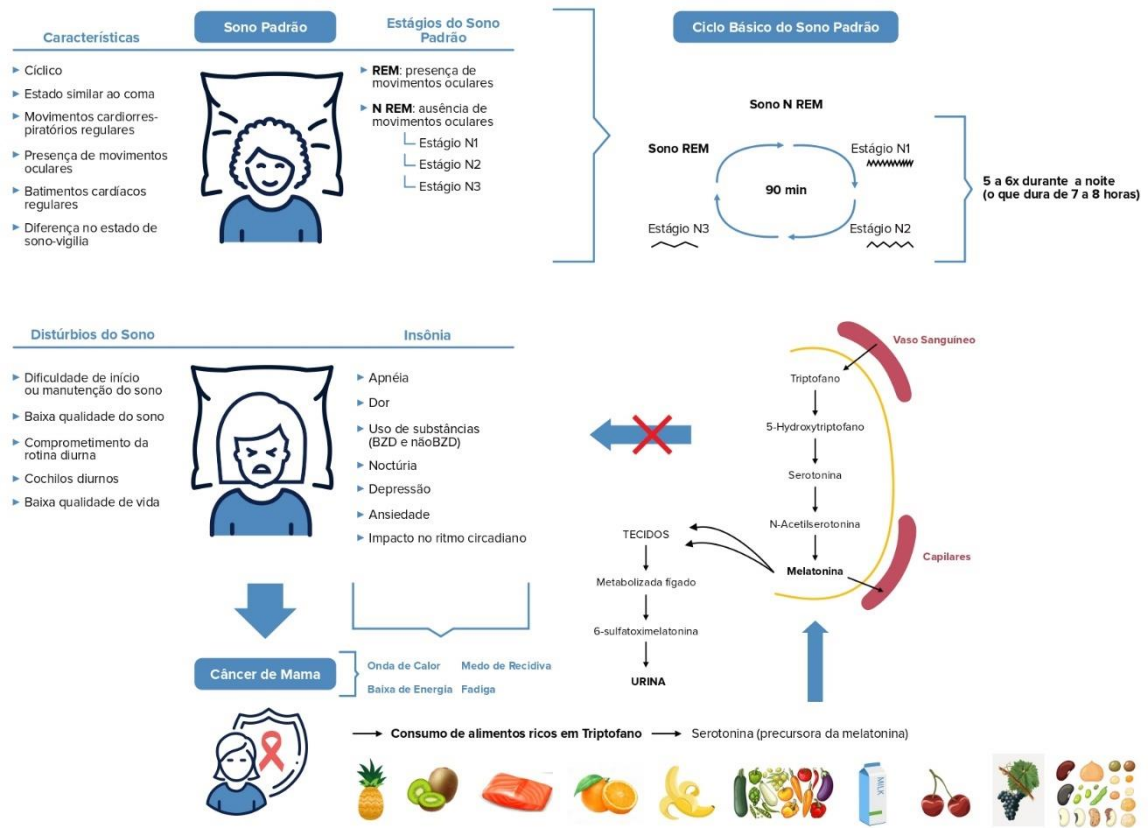
Revisões recentes encontraram fortes associações entre sono e consumo de frutas e vegetais. Os autores relataram que, embora apenas um pequeno número de estudos avaliasse essa relação em humanos, os estudos revisados permitiram a sugestão de que o consumo de fontes de frutas e vegetais com uma carga significativa de melatonina pode melhorar a qualidade do sono (NOORWALI; HARDIE; CADE, 2019; PEREIRA *et al.*, 2020).

Peixes gordurosos com teor de gordura maior que 5% são uma das principais fontes de vitamina D, ômega 3 e triptofano, nutrientes que desempenham um papel importante na prevenção de distúrbios físicos e mentais. Além disso, destacam-se também por serem importantes na regulação dos níveis de serotonina, consequentemente, na qualidade do sono (HANSEN *et al.*, 2014).

Como visto até aqui, a melatonina apresenta um aspecto efetivo na qualidade do sono podendo também, exercer inibição do crescimento de algumas células tumorais humanas *in vitro* e em modelos animais, segundo Li *et al.* (2017). Os mecanismos subjacentes incluem atividade antioxidante, modulação dos receptores de melatonina MT1 e MT2, estimulação da apoptose, regulação da sinalização pró-sobrevivência e metabolismo do tumor, inibição da angiogênese, metástase e indução de alteração epigenética. Relata ainda, que a melatonina também pode ser utilizada como coadjuvante de terapias contra o câncer, por meio do reforço dos efeitos terapêuticos e da redução dos efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia. Portanto, a melatonina pode ser uma excelente candidata para a prevenção e tratamento de vários tipos de câncer, como CM (LI *et al.*, 2017).

Para Fleming *et al.* (2019), os benefícios de uma dieta anti-inflamatória e antioxidante sobre a qualidade do sono, mais especificamente na sua duração, estão claros. Portanto, acredita-se que intervenções nutricionais específicas podem modular positivamente as variáveis do sono, auxiliando no tratamento da insônia e qualidade de vida de pacientes com CM, como demonstrado na Figura 1. Além disso, considerando o número crescente de sobreviventes deste tipo de câncer e que provavelmente na sua maioria, terão sintomas da insônia agravados, torna-se necessário implementar estratégias para os profissionais de saúde lidarem com essas demandas crescentes.

Figura 1 - Esquema da relação do sono, alimentação e produção da melatonina.



Fonte: A autora.

3 MÉTODO

Os procedimentos metodológicos do estudo estão apresentados em tópicos para melhor entendimento de cada etapa. Para tanto, o presente estudo seguiu as técnicas metodológicas descritas por Hulley *et al.* (2015).

3.1. DELINEAMENTO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo experimental, com intervenção clínica, realizado com amostra por conveniência, tendo em vista a necessidade de voluntariado das pacientes. Inicialmente este estudo apresentou um arranjo cego, onde as participantes não foram informadas sobre o grupo de participação no experimento, sendo que apenas a pesquisadora pôde identificar as participantes. E, para realização das análises estatísticas, os dados foram repassados para o estatístico sem identificação de nomes e grupos, permitindo uma análise com arranjo duplo cego. Foram avaliadas mulheres em tratamento de câncer de mama, com idade superior a 18 anos, selecionadas nos centros de tratamento da rede pública (Hospital ASCOMCER e Hospital 9 de Julho) e privada (Centro de Oncologia Monte Sinai – ONCOSINAI) da cidade de Juiz de Fora – MG. A abordagem da população foi realizada com base na lista de pacientes fornecidas pelas instituições parceiras da pesquisa. Após obter acesso à referida lista, a pesquisadora entrou em contato com cada uma das integrantes da lista no próprio local do tratamento, a fim de obter a autorização prévia para um primeiro encontro onde seriam apresentados todos os detalhes da pesquisa. O procedimento de coleta dos dados ocorreu entre o período fevereiro de 2022 e janeiro de 2024.

Como critérios de inclusão foram selecionadas mulheres em tratamento quimioterápico e que não apresentavam outro tipo de tumor primário concomitantemente. As pacientes deveriam estar em um dos dias do ciclo do tratamento, onde seriam abordadas e convidadas a participarem da pesquisa. Foram adotados como critérios de não inclusão, mulheres com intolerância aos alimentos facilitadores do sono, que utilizavam marca-passo, que apresentaram analfabetismo digital, e aquelas que não aceitaram ou não preencheram os critérios de inclusão supracitados. A proposta foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) (CAAE: 44474921.7.0000.5147 / Parecer: 4.743.375) (ANEXO A). O presente ensaio clínico foi registrado na Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), com o número RBR-10j9738z.

Com a intenção de garantir que o tamanho amostral permitisse evitar a ocorrência dos erros tipo 1 e 2, foi realizado *a priori*, o cálculo para identificar o tamanho de efeito e o poder necessários para garantir que a amostra selecionada atendesse aos pressupostos estatísticos, fornecendo evidência suficiente para que se pudesse aceitar, como verdadeiras, a hipótese do estudo. Para tanto, adotou-se como critérios de identificação dos erros tipo 1 e tipo 2 os seguintes valores: nível de significância $\alpha=0,05$ (erro tipo 1) e tamanho de efeito = 0,85 (erro tipo 2) com um poder de teste igual a 0,9, baseados na análise comparativa para dados independentes. Os cálculos foram realizados com o programa estatístico G*POWER 3.0 (CUNNINGHAM; MCCRUM-GARDNER, 2007; FAUL *et al.*, 2007). Desta forma, o tamanho amostral adequado para realização do estudo foi estabelecido em 50 participantes que foram divididas em dois grupos.

Para evitar que o nível de atividade física interferisse nos resultados do presente estudo, uma vez que as evidências demonstram forte relação entre atividade física e qualidade do sono (CHENNAOUI *et al.*, 2015; KLINE, 2014; REID *et al.*, 2010; WHO, 2018), foi aplicado o Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta (IPAQ) (ANEXO B) para equiparação dos grupos, de modo que a variável interveniente “nível de atividade física”, pudesse ser controlada. Portanto, os grupos foram equiparados e pareados quanto ao nível de atividade física, evitando assim diferenças entre eles que poderiam se tornar significativas estatisticamente, na análise dos dados gerados, por conta da interveniência desta variável.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Após obter a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa e a concordância através da assinatura da Carta Declaratória de Concordância das Instituições (APÊNDICE A), todas as participantes foram informadas sobre os procedimentos do estudo e assinaram, em duplicata, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

Todos os dados e amostras foram codificados mediante números e letras de maneira que somente a pesquisadora tivesse acesso à informação que associasse os dados com a pessoa. O anonimato das participantes foi mantido em tempo integral, permanecendo todos os detalhes confidenciais.

Para participar deste estudo as participantes não tiveram nenhum custo, nem receberam qualquer vantagem financeira. A participação foi voluntária e a recusa em participar não acarretou qualquer penalidade ou modificação na forma de atendimento. Os resultados da pesquisa ficarão à disposição das participantes após a publicação final.

Considerando a Resolução 446/12 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre os Riscos da pesquisa, e considerando também que esta pesquisa poderia apresentar risco maior que o mínimo, ou seja, risco maior que o existente nas atividades rotineiras, as participantes foram informadas que ao responder os questionários elas poderiam se sentir constrangidas e/ou ansiosas e que ao seguir, tanto o plano alimentar facilitador do sono, quanto o plano alimentar que poderia melhorar a qualidade da rotina alimentar, elas poderiam apresentar algum tipo de desconforto digestivo além de dificuldade ao restringir determinados alimentos e quantidades desejadas. Além disso, o uso diário do relógio, também poderia trazer desconforto, principalmente à noite.

Portanto, para minimizar estes possíveis riscos, as seguintes medidas prévias foram tomadas: 1) as participantes responderam aos questionários em ambiente reservado e sem a presença de terceiros, o que evitou o possível constrangimento e diminuiu, por consequência, uma possível condição ansiosa; 2) a pesquisadora estabeleceu um canal de contato (aplicativo de mensagens via *WhatsApp*) com as participantes para que estas pudessem relatar, imediatamente, qualquer tipo de desconforto digestivo ou dificuldade de restrição de alimentos e quantidades desejadas relacionadas ao plano alimentar estabelecido na pesquisa. A partir do contato iniciado através deste canal, as participantes foram sendo orientadas para a melhor adequação das suas queixas e preferências; 3) Para que o uso do relógio à noite, não interferisse no sono, foi suspenso o modo “acender tela ao movimento mecânico do punho”.

3.3 PROCEDIMENTOS

As pacientes que foram recrutadas para a pesquisa, necessariamente deveriam ter feito pelo menos uma sessão de quimioterapia (QT) pois frequentemente, após a infusão e o primeiro contato com a droga é que os efeitos colaterais se iniciam e podem ir se agravando a cada ciclo. A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer que usa medicamentos hormonioterápicos, imunoterápicos e alvoterápicos podendo ser administrados continuamente ou em intervalos regulares, variando de acordo com os esquemas terapêuticos. A maioria dos quimioterápicos utilizados tem sua dose básica, para efeito antitumoral, que deve ser ajustada para cada paciente de acordo com sua superfície corporal. A dose é obtida a partir do peso e da altura da paciente e é expressa em metro quadrado (m^2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os quimioterápicos de um esquema terapêutico podem ser aplicados diariamente, semanalmente, quinzenalmente e, de 3/3 semanas, de 4/4 semanas, 5/5 semanas ou de 6/6 semanas. Quando se completa a administração do (s) quimioterápico (s) de um esquema

terapêutico, diz-se que se aplicou um ciclo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Portanto, a QT é aplicada em ciclos que consistem na administração de um ou mais medicamentos em intervalos regulares. Cada tipo de tumor irá definir o esquema terapêutico a ser aplicado, porém independente deste, os efeitos colaterais são basicamente: fadiga, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, alteração do paladar, mucosite, anemia, neutropenia, neuropatia periférica, alteração do sono, enxaqueca entre outros (INCA, 2020).

Quadro 3 – Protocolos utilizados no tratamento do câncer de mama durante a coleta de dados e seus principais efeitos colaterais.

PROTOCOLOS UTILIZADOS	MEDICAMENTOS	EFEITOS NUTRICIONAIS	EFEITOS NO TRATO GASTROINTESTINAL
AC-T	Adriamicina	Anorexia, perda de peso, ganho de apetite, desidratação e sede.	Xerostomia, disfagia, estomatite, alteração do paladar, náuseas, diarreia, constipação.
	Ciclofosfamida	Anorexia, fadiga e perda de peso	Estomatite, náuseas, vômitos, xerostomia, dor abdominal e diarreia.
	*Paclitaxel	Neutropenia e desidratação.	Náuseas, diarreia e mucosite.
TAXOL	*Paclitaxel	Neutropenia e desidratação.	Náuseas, diarreia e mucosite.
PERJETA + HERCEPTIN	Perjeta	Neutropenia, fadiga, dor de cabeça, astenia, inflamação das mucosas.	Náuseas, diarreia, vômito, constipação.
	*Herceptin	Neutropenia, diminuição ou aumento de peso, anorexia.	Diminuição do paladar.
TCH + P	*Transtuzumabe	Neutropenia, redução do apetite e redução de peso.	Náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia, constipação, estomatite.
	Docetaxel	Anorexia, fadiga e desidratação.	Náuseas, mucosite e diarreia.
	Carboplatina	Fadiga e anorexia.	Constipação, diarreia, vômitos.
TC	Docetaxel	Anorexia, fadiga e perda de peso	Estomatite, náuseas, vômitos, xerostomia, dor abdominal e diarreia.
	Ciclofosfamida		
AC - T	Adriamicina	Anorexia, perda de peso, ganho de apetite, desidratação e sede.	Xerostomia, disfagia, estomatite, alteração do paladar, náuseas, diarreia, constipação.
	Ciclofosfamida	Anorexia, fadiga e perda de peso	Estomatite, náuseas, vômitos, xerostomia, dor abdominal e diarreia.
	*Paclitaxel	Neutropenia e desidratação.	Náuseas, diarreia e mucosite.

Fonte: A autora.

*Medicações que causam insônia.

Para cada sessão de QT, é necessário que seja realizado no dia anterior, um exame bioquímico contendo hemograma completo, creatinina sérica e bilirrubinas para que sejam avaliadas possíveis alterações no sangue relacionadas a toxicidade dos quimioterápicos como anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, sobrecarga renal e hepática. Através desta análise, o oncologista define a liberação para a sessão de QT neste dia ou a necessidade de postergá-la por mais tempo, demonstrando que a toxicidade ainda está presente no organismo da paciente. Este quadro pode afastar a paciente por um determinado tempo do tratamento, mas não por isso esta participante era descartada da atual pesquisa, pois este tempo serve para o alívio da toxicidade que pode manter os efeitos colaterais ativos, necessitando principalmente do apoio e acompanhamento nutricional para retornar ao esquema quimioterápico.

A coleta de dados para cada participante foi estruturada em quatro fases, como demonstrado na Figura 2. Na primeira fase (estruturação dos grupos e avaliação) as participantes, de forma individual, responderam o questionário IPAQ para que a pesquisadora pudesse equiparar e nivelar os grupos quanto ao nível de atividade física. Neste momento, as participantes foram sendo incluídas de acordo com a entrada na pesquisa, em dois grupos: Grupo Controle (GC) e Grupo Dieta do Sono (GDS). Desta forma os grupos puderam ser estruturados de forma randômica. Além disso, após a definição do grupo, respondiam os questionários: Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF), Índice de Gravidade da Insônia (IGI) e Escala de Sonolência de Epworth (ESE) para que fossem avaliadas, quanto ao nível de fadiga, qualidade e gravidade do sono e sonolência diurna, respectivamente. Na segunda fase (pré-intervenção), as participantes receberam os monitores cardíacos *Mi Smartwatch Band 4C*[®], junto com a sua instrução de uso, e após o recebimento foi aplicado o Recordatório de 24 horas para análise da rotina alimentar.

Após sete dias da entrega dos monitores cardíacos, iniciou a terceira fase do estudo (intervenção), que teve duração de seis semanas, tempo hábil para observar a ação do quimioterápico no organismo das pacientes e o tempo de intervalo entre os ciclos. Neste encontro, foi feita a conferência do equipamento *Mi Smartwatch Band 4C*[®] e a colocação do relógio no punho da participante. Em seguida foi entregue o plano alimentar individualizado (APÊNDICE D). As pacientes que ficaram no GDS receberam o planejamento alimentar direcionado para uma dieta facilitadora do sono. As participantes do GC, também receberam uma dieta com o mesmo aporte calórico da dieta fornecida para o GDS, mas que não continha a combinação e a quantidade adequada de consumo dos alimentos facilitadores do sono (APÊNDICE E).

Os planos alimentares de GDS e GC foram desenvolvidos pela pesquisadora, nutricionista responsável. Os planos do GDS foram baseados nos horários relatados por cada participante e em cada refeição, sendo acrescentado, alimentos ricos em triptofano acima da recomendação diária de 3000 mg/dia (HOFMAN *et al.* 2007; VIVAS *et al.* 2021), sustentado por uma tabela construída pela equipe da pesquisa (ANEXO C). Enquanto os planos alimentares do GC, foram baseados nas informações relatadas no recordatório de 24 horas.

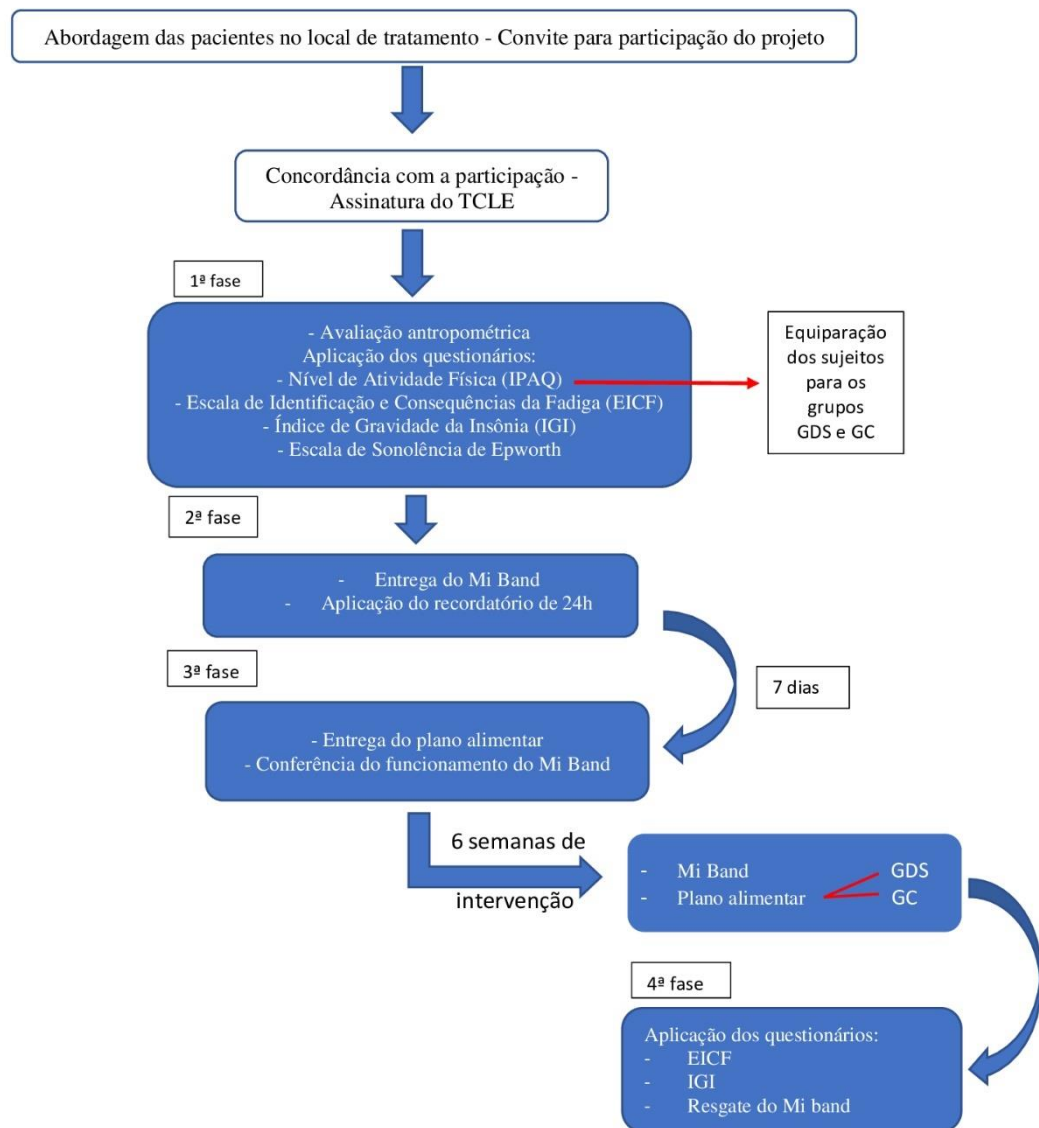
Para quantificar o consumo de triptofano foi construída, durante esta pesquisa, uma tabela com 650 alimentos e preparações comuns da cultura brasileira, considerando principalmente alimentos *in natura*. Não foram incluídos nessa tabela, alimentos de marcas específicas, bebidas alcoólicas e alguns alimentos ultra processados que não possuíam quantidades significativas de triptofano como, chocolates com porcentagens menores que 50% de cacau, sorvetes, balas e guloseima. Em seguida, foi realizada uma busca sobre as quantidades de triptofano presentes em cada alimento por porções de 100g. Foram utilizadas como base para consulta, a Tabela de Composição Química dos Alimentos (TABNUT) da Universidade Federal de São Paulo, o Padrão de Referência Nacional da Base de Dados de Nutrientes do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e a Tabela de Composição da SELF Nutrition Data. As taxas de dados apresentadas foram verificadas em todas as tabelas a fim de garantir maior precisão dos dados. Essas informações foram formatadas via Excel, que a *posteriori* foram utilizadas como ferramenta para a prescrição de dietas (SILVA *et al.*, 2022).

Todas as participantes (GDS e GC) receberam planos alimentares que pudessem controlar e modular os efeitos colaterais do tratamento, ou seja, para que todas tivessem benefícios relacionados a qualidade de vida. Sendo assim, foram orientadas a seguir a dieta durante todo o período de intervenção e este recordatório alimentar foi coletado a cada 7 dias, por mensagem no aplicativo *WhatsApp*, durante a pesquisa. Para a certificação de que o relógio se mantinha em funcionamento perfeito, nos contatos realizados por mensagem, com cada uma das participantes, foi pedido um *print* da tela do ícone sono, do aplicativo Mi Fit® que registra todos os resultados captados no equipamento. Na quarta fase (reavaliação), após as seis semanas, as participantes responderam, novamente, os questionários EICF, IGI e ESE para que fossem avaliados, o nível de fadiga, qualidade do sono e sonolência diurna e em seguida foi feito o resgate dos monitores cardíacos e o *print* das telas dos 42 dias de participação na pesquisa.

O plano alimentar facilitador do sono foi construído com base no recordatório alimentar de 24 horas de cada participante do GDS. Deste recordatório, foram retirados dados de hábitos alimentares, porcionamentos, horários de refeições e valor energético total (VET), que foram

realocados com o mesmo VET e combinados com alimentos facilitadores do sono, porém ajustando para uma dieta normocalórica e normoproteica, caso fosse necessário. Foram considerados alimentos facilitadores do sono aqueles descritos na literatura (GONÇALVES; HASS, 2020; MARKWALD *et al.* 2013; PEREIRA *et al.* 2020; POT, 2018; SMITH; SAEDA; ST-ONGE, 2019) como por exemplo, ovos, peixes, laticínios (leite e queijos), cereais integrais (arroz integral e aveia), hortaliças e legumes (couve, espinafre e brócolis), frutas (banana, kiwi, frutas vermelhas) e oleaginosas (amendoim, castanhas e nozes), conforme recomendação demonstrada no quadro 4. O mesmo procedimento foi realizado para a construção do planejamento alimentar das participantes do GC, porém sem a combinação e a quantidade adequada dos alimentos que facilitassem a indução do sono e também ajustando o VET para uma dieta normocalórica e normoproteica.

Figura 2 - Organograma dos procedimentos da coleta dos dados.



Quadro 4 – Alimentos e porções recomendadas no plano alimentar de GDS.

ALIMENTO	PORÇÃO	Recomendações especiais (alimentos ricos em melatonina)
Alface	5 folhas grandes ao dia	
Aveia	4 colheres de sopa ao dia (40 g)	
Banana	2 unidades ao dia	
Carne vermelha magra	120 g ao dia	
Frango	120 g ao dia	
Granola	6 colheres de sopa ao dia (60 g)	
Kiwi	2 unidades ao dia	Consumir de preferência à noite.
Leite	400 ml ao dia	Consumir pelo menos 200 ml quente ou morno à noite.
Nozes ou amêndoas ou avelãs ou castanha do Pará	6 colheres de sopa ao dia (60 g)	
Peixes (salmão, atum)	120 g ao dia	
Ricota	60 g ao dia	
Uvas roxas ou frutas vermelhas	120 g ao dia	Consumir de preferência de 20 a 30 minutos à noite.
Vegetais verdes escuros (brócolis, couve, espinafre, almeirão, taioba, mostarda)	8 colheres de sopa ao dia (80 g)	

Fonte: A autora.

3.4 INSTRUMENTOS

- Questionário da Pesquisa – Ficha de Identificação. Inicialmente, as participantes passaram por uma entrevista para o preenchimento do questionário da pesquisa com informações de identificação, dados socioeconômicos, histórico do tratamento (cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia), queixas dos possíveis efeitos colaterais e uso de medicamentos de rotina (APÊNDICE C).

- Avaliação antropométrica: Em seguida, foi feita uma avaliação antropométrica medindo o peso, estatura e cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). A massa corporal foi medida com precisão de 0,01 kg em uma balança digital calibrada, para uso hospitalar, W200/50 A da Welmy[®], com capacidade de carga de até 200 kg sendo que a pesagem mínima é de 1 kg e sua divisão se dá a cada 50 g com plataforma estável de 34 x 39 cm, confeccionada em aço carbono com tapete antiderrapante. A estatura foi medida pelo estadiômetro portátil da própria balança Welmy[®], com precisão de 0,1 cm. A paciente permaneceu de pé descalço, com os braços estendidos ao longo do corpo, cabeça ereta com os olhos fixos à frente calcanhares juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro. A participante, recebeu instrução para inspirar profundamente enquanto a haste horizontal do estadiômetro era abaixada até o ponto mais alto da sua cabeça e registrada a estatura. O Índice de Massa Corporal é utilizado para a classificação do estado nutricional através do cálculo da fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$.

A classificação do estado nutricional segundo a OMS: abaixo de 18,5 kg/m²: adulto com baixo peso; maior ou igual a 18,5 kg/m² e menor que 25,0 kg/m²: adulto com peso adequado (eutrófico); maior ou igual a 25,0 kg/m² e menor que 30,0 kg/m²: adulto com sobrepeso; maior ou igual a 30,0 kg/m²: adulto com obesidade.

- Para avaliar o nível de atividade física com o objetivo de equiparação dos grupos, foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta (IPAQ). Este questionário possibilita analisar o tempo semanal gasto nas atividades físicas classificando-as como leves, moderadas ou vigorosas. Na sua versão curta, o questionário apresenta sete questões que estimam o tempo gasto por semana com atividades em diferentes dimensões de atividade física. As perguntas do IPAQ são relativas a semana anterior a aplicação do questionário, se dividindo nas seguintes categorias: sedentário, aquele que não realiza nenhuma atividade física contínua por pelo menos 10 minutos; insuficientemente ativo, aqueles que praticam atividades físicas de maneira insuficiente por pelo menos 10 minutos contínuos; ativos podem ser: (a) aqueles que realizam atividade física vigorosa maior ou igual a 3 dias por semana e maior ou igual a 20 minutos por sessão, (b) aqueles que realizam caminhada maior ou igual a 5 dias por semana com duração maior ou igual a 30 minutos por sessão, (c) qualquer atividade somada por 5 ou mais dias por semana por mais de 150 minutos por semana; e muito ativo, (a) aqueles que praticam atividades vigorosas por mais de 5 dias por semana com sessões que durem mais que 30 minutos, (b) aqueles que praticam atividades vigorosas por 3 dias ou mais por semana com sessões que durem mais que 20 minutos por sessão e que também praticam atividade moderada e/ou caminhada por 5 dias ou mais por semana com sessões que durem 30 minutos ou mais (FERREIRA DA SILVA *et al.*, 2007).

- Para avaliar o nível de fadiga, foi utilizada a Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) (ANEXO D). A EICF é composta por 31 tópicos organizados em cinco subescalas (percepção de cansaço, força, efeitos na atenção e na energia e impactos nas funções diárias) que verificam os graus de esforço dos pacientes possibilitando a análise dos efeitos cognitivos e comportamentais da exaustão referente ao câncer (OLIVEIRA *et al.*, 2010; OLIVEIRA, 2014; NOGUEIRA *et al.*, 2017). Segundo Oliveira *et al.* (2010), o resultado para cada tópico é dado em escala tipo *Likert* de seis pontos. A subescala “percepção de vigor” tem os valores inversos para a contagem do escore. A EICF não apresenta escore total e sim, escore para cada subescala. Quanto maior o valor do escore de cada subescala, maior a fadiga do paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

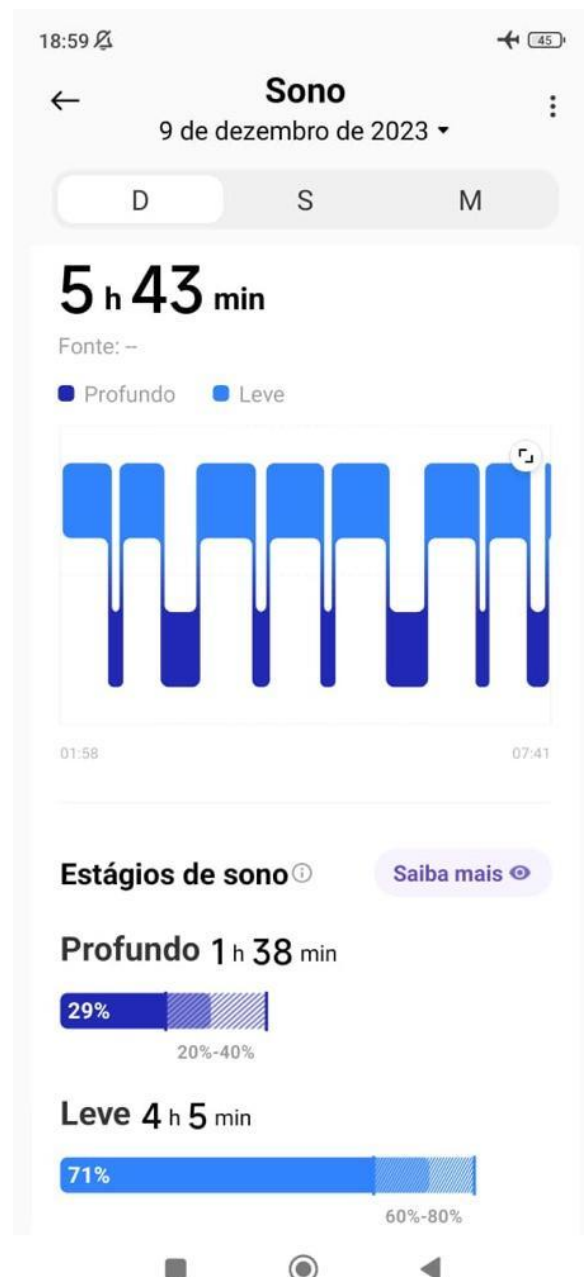
- Para avaliar a qualidade do sono foi utilizado o questionário *Insomnia Severity Index* – ISI (BASTIEN; VALLIÈRES; MORIN, 2001) na sua versão adaptada para o português, Índice de Gravidade da Insônia - IGI, realizada por Castro (2011) (ANEXO E). Este instrumento tem sido utilizado em situação clínica e em pesquisas epidemiológicas, se demonstrando prático e eficaz para triar e avaliar a insônia (CASTRO, 2011). O IGI é uma escala auto aplicada, composta por sete itens permitindo uma pontuação máxima igual a 28 (insônia muito grave). Os itens são classificados de 0 a 4 através de uma escala tipo *Likert*. O IGI classifica a gravidade da insônia como: ausência de insônia significativa (0 a 7 pontos); limite inferior para a insônia (8 a 14 pontos); insônia clínica moderada (15 a 21 pontos); e insônia clínica grave (22 a 28 pontos).

- Para avaliar o grau de sonolência diurna em situações cotidianas, foi utilizada a Escala de Sonolência Epworth (ESE), que foi validada para a população brasileira por Bertolazzi *et al.* (2009) (ANEXO F). Esta Escala considera o modo de vida relacionada a qualidade do sono do indivíduo nas últimas semanas. Ela é de fácil compreensão, composta por 8 itens que são graduados de zero a três pontos, de acordo com a intensidade da sonolência. Cada item representa uma situação cotidiana habitual, tendo como objetivo analisar a chance que há de se cochilar em cada situação apresentada. Somam-se então os resultados obtidos nos 8 itens, sendo a pontuação tanto mais alta quanto maior forem a chance de sonolência. O total de pontos possível é de 24, considerando-se sonolência excessiva diurna um escore maior ou igual a 11 pontos (SILVA *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2022).

- Para monitorar a qualidade do sono durante o período interventivo, foi utilizado o *Smartwatch Mi Band 4C*[®]. Este instrumento é um monitor que avalia a frequência cardíaca, mede o nível de atividade diária e monitora o sono, entre outras funções. Possui bateria com duração de até 20 dias, o que facilita o controle regular da coleta dos dados. Por ser um instrumento de pequenas proporções e pouco peso, tem sido utilizado em várias pesquisas científicas, como por exemplo no estudo de Queirós *et al.* (2020). Este instrumento utiliza como tecnologia a actigrafia que capta os movimentos corpóreos, com sinais triaxiais e detectam a aceleração do corpo em três eixos (vertical, anteroposterior e lateral) através de sensores piezoelétricos (sensores que convertem as medidas de pressão, aceleração, tensão ou força, em sinal elétrico sem interferir na carga medida) (CHEN; SUN, 1997). Para avaliar a qualidade do sono, a actigrafia capta os movimentos corpóreos (considerando o volume e a intensidade dos movimentos) e faz uma inferência indireta sobre o tempo total de sono, a latência do sono, a eficiência do sono e o estado de vigília após o início do sono (MARINO *et al.*, 2013). O

resultado desta captação é observado em um aplicativo de celular (Mi Fit®), indicado pela empresa Xaiomi, responsável pelo equipamento, como demonstrado na Figura 3.

Figura 3 – Gráfico de sono com os valores de sono total, sono profundo e sono leve dl aplicativo indicado pela empresa Xaiomi.



Fonte: Foto retirado do arquivo de dados da coleta do presente estudo.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados, inicialmente foram testados os pressupostos de homogeneidade das variâncias e de normalidade dos dados. Para analisar os dados referentes ao objetivo de descrever o perfil e a condição socioeconômica das participantes da rede pública e privada, foi realizada análise descritiva com valores de média e desvio padrão, sendo realizada, também, comparação dos períodos pré e pós-intervenção destes dados, através da análise comparativa para dados pareados com o teste *t* de *Student*. Para avaliar os dados referentes a análise da qualidade do sono, foram considerados os valores médios semanais de tempo de sono total, profundo, leve e tempo acordado. Na comparação intragrupos, utilizou-se o teste *t* de para dados pareados e na comparação entre grupos, foi utilizado o teste *t* para dados independentes. Para atender o objetivo específico de monitorar a intervenção dietoterápica facilitadora do sono, comparou-se os valores de triptofano dos planos alimentares de GDS e GC (intra e entre grupos), antes e após a intervenção, fazendo uso dos testes *t* de *Student* para dados pareados e para dados independentes, respectivamente. Foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$), Todas as análises foram feitas no software IBM SPSS versão 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

4 RESULTADOS

Participaram do estudo 50 mulheres em tratamento de CM que foram alocadas, aleatoriamente, no GDS (n=25) e GC (n=25) e se mantiveram no estudo durante os 42 dias de coleta de dados.

Em relação à idade, o valor mediano encontrado foi de $49,4 \pm 11,5$ anos. Os valores de peso corporal e estatura apresentaram média de $67,3 \pm 14,5$ kg e $162,9 \pm 6,6$ cm, respectivamente. Na análise do IMC notou-se a predominância do sobrepeso com valores de $25,4 \pm 4,3$ kg/m². Ao final da intervenção, os valores apresentados de peso corporal foram $67,1 \pm 13,6$ kg e de IMC $26,1 \pm 4,0$ kg/m², mantendo a predominância do sobrepeso, como observado na tabela 1.

Tabela 1- Dados descritivos de idade, peso e IMC das participantes do estudo.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	50	33	74	49,42	11,51
Peso pré	50	48,00	111,00	67,38	14,02
Peso pós	50	48,00	114,00	67,18	13,62
IMC pré	50	18,91	33,97	25,42	4,32
IMC pós	50	18,47	34,64	26,16	4,06
Estatura	50	149,00	181,00	162,93	6,60

Fonte: A autora.

Não houve diferença significativa quanto à idade, peso corporal e IMC, independente das mulheres estarem em atendimento na rede privada ou particular. Houve diferença significativa apenas na estatura ($p=0,042$), como demonstrado nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2- Dados descritivos sobre a idade, peso e IMC antes e após a intervenção e diferenças estatísticas das características antropométricas entre os grupos GDS e GC.

	GDS (n=25)		GC (n=25)		p Valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio Padrão	
Idade	46,50	10,00	52,30	12,36	0,750
Peso pré	69,41	14,67	65,36	13,31	0,312
Peso pós	68,67	14,09	65,69	13,25	0,444
IMC pré	25,42	4,32	25,33	5,56	0,321
IMC pós	25,16	4,06	25,44	5,49	0,442
Estatura	164,82	6,49	161,04	6,28	0,042

Fonte: A autora.

Tabela 3- Dados descritivos sobre a idade, peso e IMC antes e após a intervenção e diferenças estatísticas das características antropométricas entre das participantes do atendimento privado e público.

	Atendimento privado (n=27)		Atendimento público (n=23)		p Valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio Padrão	
Idade	49,40	11,97	49,40	11,21	0,993
Peso pré	65,71	11,90	69,34	16,21	0,366
Peso pós	65,23	10,34	69,46	16,64	0,279
IMC pré	24,51	4,49	26,40	5,31	0,179
IMC pós	24,34	3,99	25,81	6,82	0,347
Estatura	163,80	6,02	161,80	7,19	0,270

Fonte: A autora.

Quando analisados os dados socioeconômicos das participantes do estudo, foi possível observar que sobre o estado civil, houve uma predominância de mulheres casadas tanto na rede de atendimento pública quanto na privada e ainda, valores semelhantes para os demais estados civis, como demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 – Dados descritivos sobre o estado civil das participantes do atendimento privado e público.

Atendimento	Estado civil	Frequência	Percentual
Privado	Solteira	4	14,8
	Casada	22	81,5
	Viúva	1	3,7
	TOTAL	27	100,0
Público	Solteira	3	13,0
	Casada	13	56,5
	Divorciada	4	17,4
	Viúva	3	13,0
	TOTAL	23	100,0

Fonte: A autora.

Em relação ao grau de instrução das participantes, o ensino superior apresentou percentuais maiores nas duas redes de atendimento, como se observa na tabela 5.

Tabela 5 – Dados descritivos sobre o grau de instrução das participantes do atendimento privado e público.

Atendimento	Nível de ensino	Frequência	Percentual
Privado	Fundamental	4	14,8
	Médio	4	14,8
	Superior	19	70,4
	TOTAL	27	100,0
Público	Fundamental	8	34,8
	Médio	3	13,0
	Superior	12	52,2
	TOTAL	23	100,0

Fonte: A autora.

Quando analisados e comparados os valores da renda média familiar entre as duas redes de atendimento (privada e pública), as participantes da rede particular apresentaram um valor aproximado de seis salários-mínimos e as participantes da rede pública de três salários mínimos. Na comparação foram encontradas diferenças significativas ($p=0,001$) como demonstrado na tabela 6.

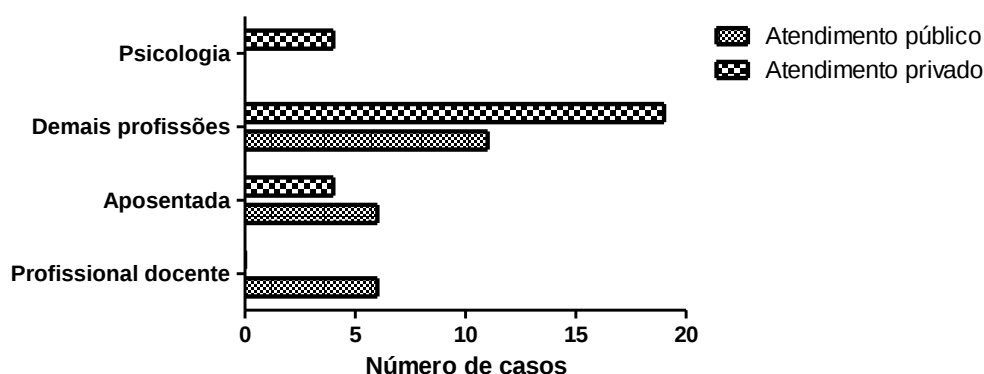
Tabela 6 – Dados descritivos e comparativos sobre a renda das participantes do atendimento privado e público.

Atendimento	N	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)	Média (R\$)	Desvio Padrão	p Valor
Privada	27	2500,00	20000,00	8625,92	4996,89	0,001
Pública	23	1300,00	12000,00	4520,86	3058,31	

Fonte: A autora.

Foram identificadas, além das participantes aposentadas (rede privada, $n = 4$ e rede pública, $n = 6$), uma grande variedade de profissões, merecendo destaque a psicologia ($n = 4$) entre as participantes da rede privada e profissionais docentes ($n = 6$) na rede pública (GRÁFICO 1).

Gráfico 1 - Dados descritivos sobre a profissão das participantes do atendimento privado e público.

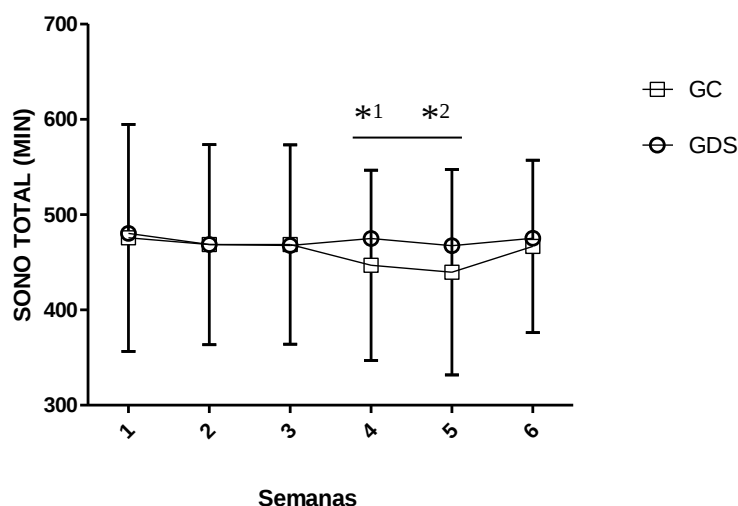


Fonte: A autora.

Para analisar semanalmente a qualidade do sono, foi utilizado o *Smart Wach Miband 4C*, que mede, por actigrafia, os movimentos corporais. Foi avaliado o tempo total de sono, sono profundo, sono leve e o tempo acordado durante todo o período interventivo.

Na análise do sono total, foi possível observar que enquanto o tempo de sono total de GDS apresentou uma trajetória temporal constante, com ligeiro aumento nas semanas quatro e cinco, GC apresentou nestas mesmas semanas, um decréscimo acentuado do tempo de sono total gerando uma diferença significativa a favor de GDS (GDS=474,88 min.; GC=446,81 min.; $p=0,007$, na quarta semana; GDS=467,32 min.; GC=439,50 min.; $p=0,010$, na quinta semana). Na sexta semana, a tendência de maior tempo de sono total a favor de GDS foi mantida, porém não foi observada diferença significativa (GRÁFICO 2).

Gráfico 2- Distribuição dos valores de sono total de GDS e GC durante o período de análise do sono.



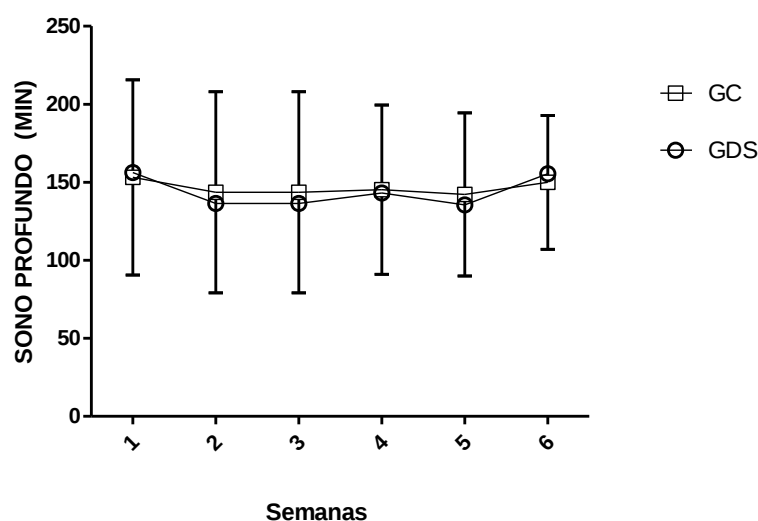
Fonte: A autora.

*¹ Diferença significativa, $p=0,007$; *² Diferença significativa, $p=0,010$.

GDS = Grupo Dieta do Sono ($n=25$); GC = Grupo controle ($n=25$).

Ao observar o comportamento de sono profundo durante o período de análise, não foram encontradas diferenças significativas nas médias semanais do tempo de sono profundo de GDS e GC como observado no gráfico 3.

Gráfico 3- Distribuição dos valores de sono profundo de GDS e GC durante o período de análise do sono.

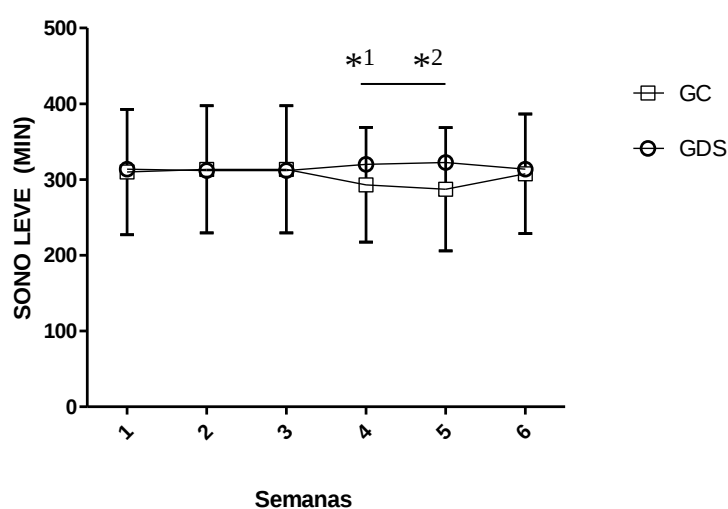


Fonte: A autora.

GDS = Grupo Dieta do Sono (n= 25); GC = Grupo controle (n = 25).

De forma similar aos resultados de tempo de sono total, GDS apresentou aumento significativo do tempo de sono leve em relação a GC na quarta e na quinta semana de análise (GDS=320,20 min.; GC=293,06 min.; $p=0,003$, na quarta semana; GDS=322,38 min.; GC=287,16 min.; $p=0,001$, na quinta semana) (GRÁFICO 4).

Gráfico 4- Distribuição dos valores de sono leve de GDS e GC durante o período de análise do sono.



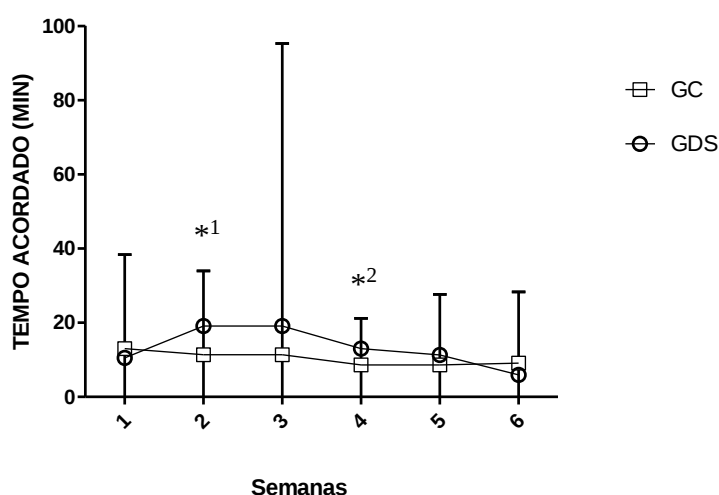
Fonte: A autora.

*¹ Diferença significativa, $p= 0,003$; *² Diferença significativa, $p= 0,001$.

GDS = Grupo Dieta do Sono (n= 25); GC = Grupo controle (n = 25).

Ao observar o tempo acordado durante a madrugada, GDS apresentou, do início da análise até o final da segunda semana, um aumento do tempo acordado. E a partir da terceira semana, queda nos valores médios até o final da análise demonstrando diferença significativa na segunda e quarta semana em relação ao tempo acordado de GC (GDS=19,19 min.; GC=11,36 min.; $p=0,011$, na segunda semana; GDS=12,99 min.; GC=8,64 min.; $p=0,035$) na quarta semana). Ao final do período analisado, foi possível observar também que os valores médios de tempo acordado se inverteram com GDS (5,94 min.) apresentando menor tempo acordado que GC (9,13 min.) (GRÁFICO 5).

Gráfico 5- Distribuição dos valores de tempo acordado de GDS e GC durante o período de análise do sono.



Fonte: A autora.

*¹ Diferença significativa, $p=0,011$; *² Diferença significativa, $p=0,035$.
GDS = Grupo Dieta do Sono (n= 25); GC = Grupo Controle (n = 25).

Para analisar a intervenção nutricional facilitadora do sono para as participantes do GDS, foi construído um plano alimentar com base no recordatório alimentar de 24 horas seguindo os dados de hábitos alimentares, porcionamentos e horários de refeições, sendo realocados com o mesmo valor energético total (VET) e combinados com alimentos facilitadores do sono, em uma dieta normocalórica e normoproteica (APÊNDICE F).

O mesmo procedimento foi realizado para a construção do planejamento alimentar das participantes do GC, porém sem a combinação e a quantidade adequada dos alimentos que facilitassem a indução do sono, mas também ajustando para uma dieta normocalórica e normoproteica. Ambos os grupos receberam uma lista de substituição, caso fosse necessário para variar as refeições (APÊNDICE G). Com base na análise do recordatório de 24 horas, foi calculada a quantidade inicial de triptofano encontrada nos alimentos, com o objetivo de

determinar a construção dos planos alimentares dos dois grupos. GDS recebeu um aporte de alimentos ricos em triptofano no plano alimentar maior que 3000 mg/dia, enquanto GC teve seu plano alimentar restrito de alimentos ricos neste aminoácido.

Os resultados comparativos da quantidade de triptofano no plano alimentar de um dia proposto para GDS, demonstraram um aumento estatisticamente significativo do momento pré (2035,04 mg/dia) para o momento pós-intervenção (4036,55 mg/dia) dos valores de triptofano ($p=0,001$). A mesma condição foi observada para o plano alimentar de GC (pré=1063,78 mg/dia; pós=1499,94 mg/dia; $p=0,015$), sendo que o valor atingido de alimentos ricos em triptofano para este grupo não se equiparou a quantidade mínima estabelecida para GDS. Da lista de alimentos ricos em triptofano, os dois mais consumidos foram iogurte e banana, enquanto os dois menos consumidos foram semente de abóbora e amêndoas. Quando comparadas as quantidades de triptofano do plano alimentar de GDS com as do GC, também foram observadas diferenças estatisticamente significativas a favor de GDS, tanto no momento de pré-intervenção ($p= 0,001$), quanto no pós-intervenção ($p= 0,001$), como demonstrado na tabela 7.

Vale ressaltar que o GC também apresentou melhora em relação a rotina alimentar e a qualidade nutricional, devido aos ajustes feitos no plano alimentar baseado no Recordatório de 24h.

Tabela 7- Comparação pré e pós-intervenção intra e entre grupos da oferta de Triptofano (mg/dia) na dieta.

Grupo	Oferta de Triptofano	N	Média (mg/dia)	Desvio Padrão	p Valor
GDS	Pré-intervenção	25	2035,04	1066,93	0,001*
	Pós-intervenção	25	4036,55	1142,53	0,015* ¹
GC	Pré-intervenção	25	1063,78	673,17	0,001**
	Pós-intervenção	25	1499,94	702,35	0,001** ¹

Fonte: A autora.

* Diferença significativa na comparação da oferta de Triptofano do momento pré para o momento pós-intervenção de GDS; *¹ Diferença significativa na comparação da oferta de Triptofano do momento pré para o momento pós-intervenção de GC; ** Diferença significativa na comparação da oferta de Triptofano do momento pré-intervenção entre GDS e GC; **¹ Diferença significativa na comparação da oferta de Triptofano do momento pós-intervenção entre GDS e GC.

Na comparação dos dados intra e entre grupos, foi identificada diferença significativa no tempo acordado do momento pré para o momento pós-intervenção para GDS ($p = 0,011$). As demais análises não apresentaram diferenças significativas, como demonstrado na tabela 8.

Tabela 8- Comparação de tempo de sono total, sono profundo, sono leve e tempo acordado nos momentos pré e pós-intervenção, intra e entre grupos.

	GDS (n = 25)		GC (n = 25)		p Valor*	p Valor* ¹	p Valor* ²
	Média (minutos)	Desvio Padrão	Média (minutos)	Desvio Padrão			
Sono total pré	480,14	109,01	483,06	122,65	0,814		
Sono total pós	475,09	73,03	466,59	90,35	0,334	0,115	0,588
Sono profundo pré	156,22	57,75	153,14	62,52	0,632		
Sono profundo pós	155,41	39,11	149,94	42,90	0,214	0,496	0,874
Sono leve pré	313,79	78,55	309,93	82,63	0,655		
Sono leve pós	313,66	66,99	307,58	78,84	0,437	0,746	0,985
Tempo acordado pré	10,53	19,53	13,03	25,31	0,301		
Tempo acordado pós	5,94	13,77	9,13	19,16	0,075	0,116	0,011

Fonte: A autora.

* p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção entre grupos; *¹ p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção de GC; *² p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção de GDS.

Quando comparados os valores de sono total, sono profundo, sono leve e tempo acordado intra e entre grupos na rede privada de atendimento, não foram encontradas diferenças significativas na comparação entre GDS e GC tanto no pré-intervenção, quanto no pós-intervenção. Nas análises intragrupos, observou-se diferença significativa do sono total do momento pré para o momento pós-intervenção de GDS ($p = 0,003$) e de GC ($p = 0,015$), como demonstrado na tabela 9.

Tabela 9 – Comparação intra e entre grupos dos valores de sono total, profundo, leve e tempo acordado entre GDS e GC na rede de atendimento privada.

	GDS (n = 13)		GC (n = 14)		p Valor*	p Valor* ¹	p Valor* ²
	Média (minutos)	Desvio Padrão	Média (minutos)	Desvio Padrão			
Sono total pré	482,46	66,40	486,29	88,15	0,900		
Sono total pós	421,38	46,39	418,57	36,75	0,350	0,015	0,003
Sono profundo pré	167,85	31,25	149,07	64,27	0,463		
Sono profundo pós	149,77	31,35	147,64	30,94	0,780	0,913	0,223
Sono leve pré	306,15	56,12	320,93	46,82	0,862		
Sono leve pós	311,85	56,50	314,21	47,90	0,861	0,655	0,688
Tempo acordado pré	9,31	5,60	20,93	22,17	0,907		
Tempo acordado pós	6,38	7,75	7,64	9,26	0,704	0,081	0,213

Fonte: A autora.

* p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção entre grupos; *¹ p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção de GC; *² p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção de GDS.

Na comparação dos valores de sono total, sono profundo, sono leve e tempo acordado intra e entre grupos na rede pública de atendimento, também não foram encontradas diferenças

significativas na comparação entre GDS e GC tanto no pré-intervenção, quanto no pós-intervenção. Nas análises intragrupos, observou-se diferença significativa do sono total ($p = 0,001$) e no sono profundo ($p = 0,015$) do momento pré para o momento pós-intervenção de GDS, como demonstrado na tabela 10.

Tabela 10 – Comparação intra e entre grupos dos valores de sono total, profundo, leve e tempo acordado entre GDS e GC na rede de atendimento pública.

	GDS (n = 12)		GC (n = 11)		p Valor*	p Valor* ¹	p Valor* ²
	Média (minutos)	Desvio Padrão	Média (minutos)	Desvio Padrão			
Sono total pré	466,33	54,27	477,36	69,76	0,675		
Sono total pós	392,50	52,49	436,18	60,44	0,091	0,081	0,001
Sono profundo pré	132,42	44,32	163,18	38,36	0,358		
Sono profundo pós	159,75	37,60	178,09	16,61	0,400	0,168	0,049
Sono leve pré	321,42	32,38	304,91	48,98	0,862		
Sono leve pós	297,00	47,08	317,64	38,34	0,146	0,278	0,095
Tempo acordado pré	13,83	13,45	9,45	10,69	0,265		
Tempo acordado pós	5,50	8,86	10,64	14,285	0,307	0,824	0,129

Fonte: A autora.

* p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção entre grupos; *¹ p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção de GC; *² p Valor das comparações do momento pré para o momento pós-intervenção de GDS.

Para avaliar a fadiga foi utilizada a EICF. As cinco subescalas analisadas são a vitalidade, força, concentração, energia e atividades diárias. Tanto no período pré intervenção quanto no período pós-intervenção não foram observadas diferenças significativas no GDS e GC (TABELA 11).

Tabela 11- Dados sobre A Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) dos momentos pré e pós-intervenção de GDS e GC.

	GDS (n = 25)			GC (n = 25)		
	Média	Desvio Padrão	p Valor	Média	Desvio Padrão	p Valor
Vitalidade pré	62	11,09	0,784	61	12,50	0,515
Vitalidade pós	62	8,62		63	15,68	
Força pré	66	8,16	0,283	66	9,59	0,268
Força pós	63	9,70		64	11,21	
Concentração pré	65	7,35	0,918	68	7,25	0,294
Concentração pós	65	9,57		66	8,25	
Energia pré	75	9,63	0,443	75	10,14	0,468
Energia pós	73	7,37		73	11,76	
Atividades pré	75	21,93	0,639	87	32,29	0,058
Atividades pós	77	19,82		73	22,89	

Fonte: A autora.

Para avaliar a percepção da insônia nos momentos pré e pós-intervenção, foi utilizado o IGI. Observou-se que no grupo GDS no período pré intervenção, 40% das participantes (n=10) apresentavam ausência de insônia, 32% (n=8) limite inferior para insônia, 24% (n=6) insônia clínica moderada e 4% (n=1) insônia clínica grave. No período pós-intervenção, GDS apresentou 48% das participantes (n=12) com ausência de insônia, 24% (n=6) limite inferior para insônia, 20% (n=5) insônia clínica moderada e 8% (n=2) insônia clínica grave (TABELA 12).

Tabela 12- Dados sobre Índice de Gravidade da Insônia (IGI) dos momentos pré e pós-intervenção do GDS.

	IGI	Frequência	Percentual
Pré-intervenção	Ausência de insônia	10	40,0
	Limite inferior para insônia	8	32,0
	Insônia clínica moderada	6	24,0
	Insônia clínica grave	1	4,0
Pós-intervenção	Ausência de insônia	12	48,0
	Limite inferior para insônia	6	24,0
	Insônia clínica moderada	5	20,0
	Insônia clínica grave	2	8,0

Fonte: A autora.

Já no GC, no período pré intervenção, 48% (n=12) apresentavam ausência de insônia, 40% (n=10) limite inferior para insônia, 4% (n=1) insônia clínica moderada e 8% (n=2) insônia clínica grave. E no período pós-intervenção, as participantes de GC apresentaram 64% (n=16) ausência de insônia, 24% (n=6) limite inferior para insônia, 8% (n=2) insônia clínica moderada e 4% (n=1) insônia clínica grave, como demonstrado na tabela 13. É importante destacar que ambos os grupos apresentaram melhora na avaliação subjetiva do sono.

Tabela 13- Dados sobre Índice de Gravidade da Insônia (IGI) dos momentos pré e pós-intervenção do GC.

	IGI	Frequência	Percentual
Pré-intervenção	Ausência de insônia	12	48,0
	Limite inferior para insônia	10	40,0
	Insônia clínica moderada	1	4,0
	Insônia clínica grave	2	8,0
Pós-intervenção	Ausência de insônia	16	64,0
	Limite inferior para insônia	6	24,0
	Insônia clínica moderada	2	8,0
	Insônia clínica grave	1	4,0

Fonte: A autora.

Para avaliar a sonolência diurna nos momentos pré e pós-intervenção, a Escala de Epworth demonstrou que no GDS observou-se uma diminuição da sonolência ao longo do período, onde inicialmente 60% das pacientes (n=15) apresentavam padrão normal de sonolência, passaram para 64% (n=16) no período pós-intervenção. E 40% (n=10) das participantes que apresentavam distúrbio do sono no período pré intervenção, tiveram uma melhora no período pós-intervenção 36% (n=9) (TABELA 14).

Tabela 14- Dados sobre a Escala de Epworth dos momentos pré e pós-intervenção do GDS.

Sonolência diurna		Frequência	Percentual
Normal	Pré-intervenção	15	60,0
	Pós-intervenção	16	64,0
Distúrbio do sono	Pré-intervenção	10	40,0
	Pós-intervenção	9	36,0

Fonte: A autora.

Foi observada também uma melhora no GC, onde no período pré intervenção 76% (n=19) apresentavam padrão normal de sonolência passando para 92% (n=23) no período pós-intervenção e de 24% (n=6) que apresentavam distúrbio do sono no período pré intervenção diminuíram para 8% (n=2) no período pós-intervenção, como demonstrado na tabela 15.

Tabela 15- Dados sobre a Escala de Epworth dos momentos pré e pós-intervenção do GC.

Qualidade do sono		Frequência	Percentual
Normal	Pré-intervenção	19	76,0
	Pós-intervenção	23	92,0
Distúrbio do sono	Pré-intervenção	6	24,0
	Pós-intervenção	2	8,0

Fonte: A autora.

Ao correlacionar os resultados do Índice de Gravidade da Insônia (IGI) com os resultados da Escala de Epworth, não foram encontradas correlações significativas nem no momento pré-intervenção, nem no momento pós-intervenção.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo, demonstrou que é possível orientar uma dieta facilitadora do sono para mulheres em tratamento do CM para que as mesmas tenham uma melhor recuperação orgânica no processo de sono/vigília para que respondam melhor ao seu tratamento, melhorando tanto seu tempo de sono total quanto diminuindo momentos de despertar durante o sono. Por isso é importante o acompanhamento nutricional na equipe oncológica e que a estratégia para modular o sono, não seja esquecida.

O tratamento do CM pode envolver cirurgia, quimioterapia e radioterapia, tem duração de no mínimo seis meses e está associado a sentimentos de instabilidade emocional além dos efeitos colaterais que frequentemente estão relacionados à aparência física, estado fisiológico, situação financeira e a insegurança de não obter a cura. Esta perspectiva pode impactar no processo do tratamento, desencadeando um sentimento negativo em efeito cascata (BUSHATSKY *et al.*, 2017), levando a queixas frequentes de insônia (FLEMING *et al.*, 2019).

Entre as participantes do presente estudo, 27 faziam tratamento pela rede particular e 23 pela rede pública. Independentemente da rede de atendimento, estas mulheres faziam os exames preventivos como indicado na campanha anual do país. No entanto, cabe pontuar que a vulnerabilidade da mulher, muitas vezes busca superar as dificuldades do processo de cuidados com a própria saúde, devido a necessidade de rotinas exaustivas e jornadas duplas de trabalho.

Este cenário é um grave problema de saúde pública no mundo e principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil. Os dados apontam para a necessidade do controle e monitoramento do CM através não somente de ações, mas também de avaliações, planejamento e organização do sistema de saúde de forma contínua, identificação dos pontos negativos, facilitação do caminho e da forma de estruturação dos avanços das linhas de cuidados desta neoplasia. Entretanto, essa estratégia depende vigorosamente da regulação assistencial e aprimoramento de processos, o que implica comprometimento dos gestores do SUS (JOMAR *et al.*, 2023; MIGOWSKI *et al.*, 2018).

As participantes em sua maioria eram aposentadas (destacando que na ativa eram profissionais com nível de ensino superior), tanto no grupo da rede privada (15%), quanto no grupo da rede pública (26%). Na sequência, destacou-se as profissões de educadora (26%) e psicóloga (15%). Estes dados permitem, observar que no país apesar do acesso ao estudo, a renda salarial familiar não cabe à maioria, o custeamento particular de um tratamento como o do CM, que muitas vezes pode se prolongar por anos com o aparecimento de metástases e de

recidiva. Esta afirmativa é demonstrada pelos valores médios salariais apresentados neste estudo.

A idade média da população do estudo ($49,4 \pm 11,5$ anos), converge com a taxa de incidência, aumentando com o avanço da idade e na maior parte dos casos após os 50 anos, como demonstrado nos sistemas de informação (INCA, 2019). E ainda, confirma que esta população apresentou sobrepeso do início ao fim da participação na pesquisa ($25,4 \pm 4,3\text{kg/m}^2$; $26,1 \pm 4,0\text{kg/m}^2$), fator de risco importante para o desenvolvimento desta neoplasia além do aumento do risco para uma recidiva, no período de acompanhamento após o tratamento (hormonioterapia), corroborando com os achados nas pesquisas atuais (SILVA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2023).

Utilizando a actigrafia que é um método validado para uso apropriado de pesquisas de cunho científico, como por exemplo, nos estudos de QUEIRÓS *et al.* (2020) e MARINO *et al.* (2013), foi possível avaliar a qualidade do sono das participantes do estudo. Apesar do teste de polissonografia ser considerado padrão ouro na análise da qualidade do sono, Marino *et al.* (2013) e Madsen *et al.* (2016), demonstraram em seus estudos de campo, que a actigrafia é um meio útil e válido para estimar o tempo total de sono e vigília após o início do sono. Os resultados apresentados por Madsen *et al.* (2016), em uma validação da actigrafia quando comparada com os resultados encontrados por polissonografia, puderam afirmar que a precisão específica foi superior a 80%, numa população ($n=77$) composta por jovens e adultos de meia-idade, de ambos os sexos, com e sem insônia.

A análise da qualidade do sono do presente estudo, permitiu observar o comportamento das participantes de GDS e GC em relação ao tempo total de sono, sono profundo, sono leve e tempo acordado durante a noite. Os resultados demonstraram que as participantes de GDS apresentaram maior estabilidade do tempo total de sono e destacadamente, apresentaram redução do tempo acordado à noite, sendo que os períodos de ocorrências destes achados coincidem com os intervalos dos ciclos de quimioterapia, o que permite inferir que o plano alimentar ofertado para GDS pode ter sido efetivo. Estas afirmações demonstram que a queixa frequente de insônia é factível e encontra suporte nos resultados de outros estudos.

Em uma análise transversal, Tanaka *et al.* (2013) relataram uma possível relação entre o consumo de macronutrientes e sintomas de insônia com trabalhadores fora do turno de trabalho. Após responderem um questionário sobre o histórico alimentar, foi constatada uma baixa ingestão de proteínas ($<16\%$) sendo associada a qualidade do sono ruim, enquanto a alta ingestão de proteínas ($>19\%$) foi relacionada à dificuldade de manter o sono. Quanto ao

consumo de carboidratos, a baixa ingestão (<50%) foi também relacionada com a dificuldade de manter o sono. Estas associações foram mais evidentes, quando os dados foram estratificados por sexo, sendo apresentadas diferenças significativas com os homens, mas não nas mulheres.

O estudo de Savard *et al.* (2011) que avaliou a insônia em 962 pacientes com câncer em locais mistos, em curso perioperatório e até 18 meses após a cirurgia, revelou altas taxas de insônia no início do estudo (59%). A prevalência da insônia diminuiu ao longo do tempo, mas permaneceu generalizada até o final do período de 18 meses (36%). As maiores taxas encontradas foram em pacientes com câncer de mama (42% a 69%). Diferentemente, no presente estudo, as participantes do grupo intervenção (GDS), conseguiram melhorar a qualidade do sono, principalmente com a redução do tempo acordado.

Dando sequência ao estudo de 2011, Savard *et al.* (2015) realizaram uma pesquisa epidemiológica de base populacional, longitudinal, com 465 pacientes de CM, que após o tratamento de radioterapia ou 2 meses de quimioterapia, apresentaram resultados positivos para a gravidade da insônia, avaliados com a aplicação do questionário Índice de Gravidade de Insônia (IGI), juntamente com outros instrumentos, demonstrando que a insônia era significativamente mediada por uma variedade de situações somatizadas, caracterizando-a com etiologia provavelmente multifatorial. As situações descritas no estudo acima sobre a gravidade da insônia, parecem divergir dos resultados encontrados para GDS, uma vez que a redução do tempo acordado se direciona em sentido oposto à condição de insônia, permitindo entender que com a redução do tempo acordado à noite e aumento do tempo de sono total, as participantes da pesquisa perceberam melhoras no estado físico, provavelmente devido a intervenção nutricional com os alimentos que modularam o sono.

Outro estudo que avaliou a prevalência, a gravidade e as queixas subjetivas sobre a qualidade do sono de mulheres em acompanhamento de 1-10 anos após o tratamento, foi realizado por Lowery-Allison *et al.* (2018). Entre 200 pacientes, 38% foram identificadas com sono de baixa qualidade, apresentaram maior dificuldade para adormecer, acordaram mais e dormiram 2 horas a menos do que aquelas com maior qualidade do sono. Menor qualidade de vida, maior intensidade de dor, medo de recorrência da doença e aumento dos sintomas vasomotores ($p < 0,05$), também foram constatados. Estes autores identificaram, também, que a sonolência diurna e a depressão não estavam significativamente correlacionadas com a qualidade do sono. Tendo em vista que o presente estudo monitorou o sono em suas variantes ao longo do período de intervenção e que esta foi analisada semanalmente (6), foi possível observar que conforme o plano alimentar se tornava mais efetivo, os efeitos colaterais eram

mais controlados, parecendo ser uma alternativa interessante para a melhora das queixas descritas, por exemplo, no estudo de Lowery-Allison *et al.* (2018).

Percebe-se que as pesquisas vêm avançando sobre a qualidade do sono no CM e assim, é importante citar o estudo ICANSLEEP-1 (Impacto dos distúrbios do sono no câncer) que inicia seu curso (ELIA *et al.*, 2023) pretendendo caracterizar o sono por meio da polissonografia e sua relação com a evolução do funcionamento cognitivo, tanto no nível comportamental quanto no neuro anatômico, ao longo do tratamento em pacientes com CM tratados ou não com quimioterapia adjuvante. O estudo longitudinal terá avaliações da quantidade e da qualidade do sono pela polissonografia e ritmos circadianos com actigrafia, além do cortisol salivar, com 6 semanas e após 6 meses. Serão utilizados vários questionários entre eles o IGI, utilizado no presente estudo. O ICANSLEEP-1, pretende ajudar a identificar abordagens terapêuticas do sono mais adequadas e adaptadas às pacientes com CM durante e após o tratamento.

Até o presente momento não se tem notícia de pesquisas com intervenção nutricional para a melhora da qualidade do sono, especificamente, de pacientes em tratamento do CM, como este estudo. Este foi o maior desafio deste ensaio clínico, pois para monitorar a rotina alimentar das participantes, foi importante a comunicação frequente sobre a alimentação por grupos de mensagens via *WhatsApp* (“Grupo Viver Bem” para o GDS e “Grupo Vida Saudável” para o GC). Ademais, para complementar as informações recebidas nos encontros presenciais, eram enviados semanalmente para os dois grupos (GDS e GC), conteúdos educativos para o controle dos efeitos colaterais mais pontuados pelas pacientes.

Semana 1: <https://youtu.be/QHfp-pCvGQc>

Semana 2: <https://youtu.be/jfIguEutYuc>

Semana 3: <https://youtu.be/PMuP-e8XGSg>

Semana 4: https://youtu.be/tg_lGVaecW8

Semana 5: <https://youtu.be/m-AQsCXLquY>

Semana 6: <https://youtu.be/rPQZ1mz9r08>

O plano alimentar construído individualmente para cada participante do GDS, com base no seu recordatório de 24 horas, no início da pesquisa, confirmou de forma positiva a influência dos alimentos ricos em triptofano, promovendo durante a intervenção e após as seis semanas, uma diferença significativa em relação ao GC. O triptofano na dieta, influencia a síntese do neurotransmissor serotonina no cérebro e do hormônio melatonina no intestino, situações que envolvem a regulação do sono. Como a serotonina não atravessa a barreira hematoencefálica, ela depende da disponibilidade de triptofano, sendo este transportado para o cérebro pelo grande

transportador de aminoácidos neutros (LNAA), que depois de participar de uma grande competição, precisa estar quase totalmente saturado em níveis normais no sangue. Portanto, a captação de triptofano no cérebro depende não apenas das concentrações de triptofano no sangue, mas dos níveis de outros LNAA (LAYMAN *et al.*, 2018).

Corroborando com esses achados sobre o uso do triptofano na modulação do sono, o estudo realizado por Langan-Evans *et al.* (2023) com um desenho randomizado, cruzado de medidas repetidas e duplo-cego, demonstrou melhora significativa na qualidade do sono com homens e mulheres que não consumissem medicamentos ou suplementos para o sono. Os participantes receberam informações sobre os procedimentos do estudo, estabeleceram padrão de sono noturno, ingestão diária de energia/macronutrientes e perfis de atividade, o que permitiu a duplicação durante os principais ensaios de intervenção e placebo. O ensaio teve duração de 3 dias, onde os participantes consumiam à noite uma combinação de suplementação de 1.000 mg de triptofano, 3.000 mg de glicina, 300 mg de magnésio, 220 mg de cereja em pó e 200 mg de L-tianina, e o placebo contendo 4.720 mg de celulose. Os resultados confirmaram que o uso da mistura proposta de novos ingredientes nutricionais durante condições de vida livre reduziu a latência para o início do sono, aumentou a duração total do sono e aumentou a eficiência do sono, levando à redução da percepção de sonolência matinal. Resultados semelhantes sobre o sono, foram encontrados no presente estudo, porém com alimentos ricos em triptofano. O GDS, parece ter apresentado uma melhora no tempo total de sono e menor tempo acordado mesmo não apresentando significância estatística.

Outro ponto forte no presente estudo, foi o tempo de intervenção. Provavelmente, uma rotina de 42 dias de intervenção, parece indicar nos resultados, uma melhora da qualidade do sono das pacientes, sustentando este benefício mesmo durante o tratamento do CM e seus efeitos colaterais. Diferente do estudo citado anteriormente de Langan-Evans *et al.* (2023) que durou somente 3 dias.

Além disso, o presente estudo priorizou uma rotina alimentar para as participantes de GDS com alimentos ricos em triptofano, buscando a concentração deste aminoácido no organismo, que levasse a síntese de serotonina e por consequência uma maior produção de melatonina, divergindo de vários outros ensaios clínicos não controlados com alimentos e sim com suplementação de melatonina (de 3 g a 20 g/dia) e triptofano (de 1000 mg a 3000 mg/dia), entre 7 e 60 dias, que apontaram ações benéficas para os parâmetros do sono de grupos variados, inclusive de pacientes com CM (HAJAK *et al.*, 1991; HANSEN *et al.*, 2014a; HANSEN *et al.*, 2014b; HUETHER *et al.*, 1992; INNOMINATO *et al.*, 2015; MADSEN *et al.*, 2016; SPINWEBER, 1986; WANG *et al.*, 2016). A utilização de alimentos, além de ter inúmeros

benefícios à saúde é de fácil acesso a população, podendo servir como uma importante ferramenta para os profissionais da saúde e em especial para a Nutrição que, neste caso, destaca sua importância no quadro multidisciplinar de apoio e cuidados no tratamento do CM tanto na rede particular quanto a pública.

Os procedimentos metodológicos adotados nesta pesquisa foram aparentemente diferentes de outros estudos de intervenção que utilizaram alimentos. Por exemplo, o ensaio de Howatson *et al.* (2012) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado, com 20 voluntários que consumiram placebo ou suco concentrado de cereja por 7 dias. A qualidade do sono foi medida por actigrafia, juntamente com questionários de respostas subjetivas do sono. Foram coletadas amostras de urina ao longo de 48 horas para avaliar a concentração de 6-sulfatoximelatonina urinária (principal metabólito da melatonina). A concentração de melatonina encontrada no grupo do suco de cereja foi significativamente elevada ($p = 0,050$), além de apresentarem também aumentos significativos no tempo total de sono e eficiência total do sono ($p = 0,050$), no entanto, sem diferenças significativas em relação ao grupo placebo. Os autores concluíram que o consumo de suco concentrado de cereja forneceu um aumento da melatonina exógena, podendo ser benéfico na duração e na qualidade do sono em homens e mulheres saudáveis. Porém, no estudo de Howatson *et al.* (2012), não foi monitorado o horário do consumo, ponto importante na produção do hormônio do sono, o que pode ser identificado como uma limitação do estudo destes autores. Fator que foi considerado no presente estudo, dando atenção à distribuição dos alimentos facilitadores do sono durante o dia no plano alimentar de GDS.

Mulheres com CM e que apresentavam distúrbios do sono, também foram avaliadas no ensaio de Mosavat *et al.* (2021). Porém, não foram utilizados alimentos e sim xarope de semente de alface (5 mL duas vezes ao dia) ou xarope de placebo na mesma dose, durante quatro semanas. O sono foi avaliado antes e após a intervenção, através do questionário do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Os resultados encontrados demonstraram que o grupo intervenção comparado ao placebo, apresentou pontuação total do PSQI significativamente menor, além de reduções estatisticamente significativas nos escores médios de qualidade do sono ($p = 0,002$), duração do sono ($p = 0,038$), eficácia habitual do sono ($p = 0,029$) e distúrbios do sono ($p = 0,032$). Os autores concluíram que o consumo do xarope de semente de alface, melhorou a qualidade do sono autorrelatada das participantes com câncer de mama em relação ao grupo placebo.

O plano alimentar da atual pesquisa era composto de uma variedade de alimentos ricos em triptofano além de uma lista de alimentos substitutos, o que beneficiava as participantes,

evitando uma rotina de refeições monótonas. Isso pode ser o diferencial do presente estudo quando comparado ao ensaio clínico de Hsiao-han *et al.* (2011), que utilizaram o consumo apenas do kiwi que contém compostos medicinais úteis, entre os quais antioxidantes e serotonina e podem ser benéficos no tratamento da insônia.

Eles avaliaram os efeitos do kiwi nos padrões de sono, incluindo início, duração e qualidade do sono em um grupo composto por 2 homens e 22 mulheres, com idades entre 20 e 55 anos, com dieta de vida livre e autocontrolada. Os participantes deveriam consumir 2 kiwis, 1 hora antes de dormir, diariamente, por 4 semanas. Utilizaram para avaliar o sono, o Índice de Qualidade do Sono (PSQI), um diário de sono de 3 dias e mediram por actigrafia. Após a intervenção, a pontuação subjetiva do PSQI, o tempo de despertar após o início do sono e a latência para o início do sono diminuíram significativamente (42,4%, 28,9% e 35,4%, respectivamente). O tempo total de sono e a eficiência do sono aumentaram significativamente (13,4% e 5,41%, respectivamente), levando a concluir que o consumo de kiwi pode melhorar o início, duração e eficiência do sono em adultos com insônia autorrelatada. É importante destacar, que apesar do kiwi entrar no plano alimentar do atual estudo, não foi notado o consumo deste alimento, provavelmente pelo seu alto custo. Este fato não interferiu nos valores finais de triptofano, uma vez que o kiwi pode ser substituído por outros alimentos que constavam na lista de substituição.

Deve-se notar que uma das limitações do estudo e que poderiam complementar os resultados encontrados, foi a falta de análise bioquímica de marcadores metabólicos de excreção urinária a 6-sulfatoximelatonina e 5-hidroxi-indol-acético que poderiam demonstrar a presença dos níveis aumentados de melatonina e triptofano respectivamente, como também e dosagem sanguínea de ambos, sendo mais uma justificativa do efeito da intervenção nutricional. Outro ponto que pode ser aceito como limitação do presente estudo é que somente a análise estatística foi duplo-cega. A equipe poderia ter sido composta por outros profissionais da Nutrição direcionando e acompanhando as participantes dos grupos controle e intervenção sem a interferência direta da pesquisadora caracterizando, desta forma, um arranjo duplo-cego para todos os procedimentos.

Considerando os dados relatados na discussão, é possível afirmar que uma dieta com alimentos ricos em triptofano e melatonina pode contribuir para a melhora da qualidade do sono durante o tratamento do CM. Esta afirmação parece ser suportada pelos resultados encontrados no presente estudo e pela discussão apresentada, tendo em vista que ambos apontam benefícios relacionados a este procedimento interventivo.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados demonstraram que a intervenção nutricional facilitadora do sono melhorou o tempo total de sono, diminuiu o tempo acordada durante a noite e houve menores níveis de fadiga, independentemente de serem mulheres da rede de atendimento público ou privado, considerando que as participantes estavam sob tratamento quimioterápico, apresentavam sobrepeso e necessitavam de orientação nutricional para se manterem saudáveis durante todo o processo. Foi observada também uma melhora significativa do tempo de sono total para GDS nas semanas seguintes à infusão, não sendo notada para o GC. Além disso, o presente estudo buscou gerar dados que auxiliarão o desenvolvimento de novas estratégias para procedimentos interventivos permitindo suportar melhor o tratamento do CM.

Assim sendo, é importante destacar que vale à pena investir em prescrições de alimentos de fácil acesso que favoreçam o aporte de triptofano e melatonina, com menores custos, possibilitando a sua aplicabilidade em populações em estado de vulnerabilidade como as mulheres em tratamento do CM. E ainda, que essas ferramentas permitam ações de políticas públicas e preventivas que atendam equitativamente a demanda imediata do tratamento do CM, diminuindo a interrupção do tratamento, os custos durante o tratamento e a mortalidade acometida por esta neoplasia, aumentando assim a qualidade de vida e a sobrevida das pacientes sobreviventes do tratamento do CM.

REFERÊNCIAS

- ABREU, E. Pró-Onco 10 anos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 43, n. 4, 1997.
- ALVES, M. O.; MENDONÇA, D. S. O Sistema Único de Saúde e sua importância para o enfrentamento do câncer de mama no Brasil. **Revista Geográfica Acadêmica**, v. 15, n. 1, p. 113-119, 2021.
- AMARAL, M. S. *et al.* Qualidade de vida e do sono relacionada à saúde de pacientes com câncer de mama: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 2426-2435, 2022.
- ANCOLI-ISRAEL, S.; ROTH, T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. **Sleep**, n. 2: S347-53, 1999, suplemento.
- ANCOLI-ISRAEL, S. *et al.* Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: A 1-year longitudinal study. **Support Care Cancer**, v. 22, p. 535-545, 2014.
- BADRIA, F. A. Melatonin, cerotin and Tryptamine in some Egyptian food and medicinal plants. **Journal of Medicinal Food**, v. 5, n. 3, p. 153-157, 2002.
- BARATA, R. B. **Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2009.
- BARDWELL, W. A. *et al.* The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. **Psychooncology**, v. 17, p. 9–18, 2008.
- BASTIEN, C. H.; VALLIEÁRES, A.; MORIN, C. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. **Sleep Medicine**, v. 2, p. 297-307, 2001.
- BEAN, H. R. Insomnia and fatigue symptom trajectories in breast cancer: a longitudinal cohort study. **Behavioral Sleep Medicine**, v. 19, n. 6, p. 814-827, 2021.
- BERTOLAZZI, A. N. *et al.* Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **Journal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.
- BOLLU, P. C.; KAUR, H. Sleep medicine: insomnia and sleep. **Series of Medical Science**, v. 116, n. 1, p. 68-75, 2019.
- BRAGG, S. *et al.* Updates in insomnia diagnosis and treatment. **Updates in insomnia diagnosis and treatment**, v. 0, n. 0, p. 1-15, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência integral à saúde da mulher: bases da ação programática**. Brasília: Ministério da Saúde, 1984. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_integral_saude_mulher.pdf> Acesso em: 27 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle do câncer de mama**. Documento de Consenso. Rio de Janeiro, RJ, 2004. 39 p. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf>. < Acesso em: 27 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. **Lei no 12.732, 22 de novembro 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário Oficial da União 2012; 22 nov. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde.

BRASIL. **Portaria nº 189/GM/MS, de 31 de janeiro de 2014**. Diário Oficial da União: Brasília.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BUSHATSKY, M. *et al.* Qualidade de vida em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. **Ciência e Cuidados Saúde**, v. 16, n. 3, 2017. doi:10.4025/cienccuidsaude.v16i3.36094

CABRAL, A. L. L. V. *et al.* Social vulnerability and breast cancer: differentials in the interval between diagnosis and treatment of women with different sociodemographic profiles. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 613-622, 2019.

CARDOSO, F. *et al.* ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC2). **Annals of Oncology**, v. 25, n. 10, p. 1871–1888, 2014.

CARSKADON, M. A.; DEMENT, W. C. Monitoring and staging human sleep. In: **Principles and practice of sleep medicine**, 5. ed, Kryger, M. H., Roth, R., Dement, W. C., Eds. Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2011. p. 16–26.

CASTRO, L. S. **Adaptação e Validação do Índice de Gravidade de Insônia (IGI)**: caracterização populacional, valores normativos e aspectos associados. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2011.

CHA, K. M. *et al.* Depression and insomnia as mediators of the relationship between distress and quality of life in cancer patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 217, p. 260–265, 2017.

CHEN, K. Y.; SUN, M. Improving energy expenditure estimation by using a triaxial accelerometer. **Journal Applied Physiology**. v. 83, p. 2112-2122, 1997.

CHENNAOUI, M., *et al.* Sleep and exercise: a reciprocal issue? **Sleep Medicine Review**, n. 20, p. 59–72, 2015.

CORTAZAR, P. *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet**, v. 384, n. 9938, p. 164–172, 2014.

CUNNINGHAM, J. B.; MCCRUM-GARDNER, E. Power, effect and sample size using GPower: practical issues for researchers and members of research ethics committees. **Evidence Based Midwifery**, v. 5, n. 4, p. 132-136, 2007.

DASHTI, H. S. *et al.* Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. **Advances in Nutrition**, v. 6, p. 648–659, 2015.

DAUCHY, R. T. *et al.* Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. **Cancer Research**, v. 74, p. 4099-4110, 2014.

DAVIS, M. P. *et al.* Insomnia in patients with advanced cancer. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 31, p. 365–373, 2014.

DUAN, K. M. *et al.* The role of tryptophan metabolism in postpartum depression. **Metabolic Brain Disease**, v. 33, p. 647–660, 2018.

ELDIN, E. T. *et al.* Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/ or radiotherapy) using polysomnography. **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 24, n. 2, p. 529-534, 2019.

ELGHAZAWY, H. *et al.* Implementation of breast cancer continuum of care in low- and middle-income countries during the COVID-19 pandemic. **Future Oncology**, v. 16, n. 31, 2020.

ELIA, C. *et al.* Effects of sleep disturbances and circadian rhythms modifications on cognition in breast cancer women before and after adjuvant chemotherapy: the ICANSLEEP-1 protocol. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, 2023. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11664-x>

FAUL, F. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, n. 2, p.175-191, 2007.

FERNANDES, R. M. F. **O sono normal**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006.

FERREIRA DA SILVA, G. S. *et al.* Avaliação do nível de atividade física de estudantes de graduação das áreas saúde/biológica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 1, p. 39-42, 2007.

FLEMING, L. *et al.*, Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. **Sleep**, v. 42, p. 245, 2019.

GAJARDO, Y. Z. Problemas com o sono e fatores associados na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 601-610, 2021.

GARRIDO, M. *et al.* Jerte valley Cherry-Enriched diets improve nocturnal rest and increase 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity in the urine of middle-aged and elderly humans. The **Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v, 65, n. 9, p. 909–914, 2010.

GARRIDO, M. *et al.* A Jerte valley cherry product provides beneficial effects on sleep quality. Influence on aging. **Journal of Nutrition, Health & Aging**, v, 17, n. 6, p. 553–560, 2013.

GIULIANO, A. E. *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. **JAMA**, v. 305, p. 569–575, 2011.

GONÇALVES, L. F.; HASS, P. Impacto da alimentação associada ao hábito do sono: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, 2020.

GONZÁLEZ-FLORES, D. *et al.* Urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP. **Food Function**, v. 3, n. 1, p. 34–39, 2012.

GRANDNER, M. A. *et al.* Dietary nutrients associated with short and long sleep duration: data from a nationally representative sample. **Appetite**, v. 64, p. 71–80, 2013.

GURGEL, D. C. *et al.* Atividade física e câncer: intervenções nutricionais para um melhor prognóstico. **Motricidade**, v. 14, n. 1, p. 398–404, 2018.

HAJAK, G. *et al.* The influence of intravenous l-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. **Pharmacopsychiatry**, v. 24, n. 1. P. 17–20, 1991. DOI: 10.1055/s-2007-1014427

HAJJ, A. *et al.* Clinical and genetic factors associated with the breast cancer-related sleep disorders: the “CAGE-Sleep” Study—A Cross-Sectional Study. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 62, n. 3, 2021.

HALSON, S. L. Sleep in elite athletes and nutritional interventions to enhance sleep. **Sports Medicine**, v. 44, p. 13–23, 2014.

HAMMOND, M. E. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, p. 2784–2795, 2010.

HANSEN, A. L. *et al.* Fish consumption, sleep, daily functioning, and heart rate variability. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 10, n. 5, p. 567–575, 2014.

HANSEN, M. V. *et al.* Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 145, n. 3, p. 683–695, 2014. doi: 10.1007/s10549-014-2962-2.

HANSEN, M. V. *et al.* Effect of melatonin on cognitive function and sleep in relation to breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **International Journal of Breast Cancer**, v. 2014, 2014. doi: 10.1155/2014/416531.

HARDELAND, R.; CPTP-MONTES, A.; POEGGELER, B. Circadian rhythms oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. **Chronobiology International**, v. 20, n. 6, p. 921-962, 2003.

HIRONAKA-MITSUHASHI, A. A tissue microRNA signature that predicts the prognosis of breast cancer in young women. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, p. 1-18, 2017.

HOENICKE, K. *et al.* Determination of free and conjugated indole-3-acetic acid, tryptophan and tryptophan metabolites in grape must and wine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5494-5501, 2001.

HOFMAN, M. *et al.* Cancer-related fatigue: the scale of the problem. **Oncologist**, v.12,p. 4-10, 2007. doi: 10.1634/ theoncologist.12-S1-

HOWATSON, G. *et al.* Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. **European Journal of Nutrition**, v. 51, p. 909–916, 2012.

HSIAO-HAN, L. *et al.* Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 169-174, 2011.

HUETHER, G. *et al.* The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites, **Psychopharmacology**, v. 109, p. 422-432, 1992. DOI: 10.1007/BF02247718.

HULLEY, S. B. *et al.* **Delineando a pesquisa clínica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

IBER, C.; ANCOLI-ISRAEL, S.; QUAN, S. F. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. **American Academy of Sleep Medicine**, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Programa de prevenção e diagnóstico precoce do câncer cérvico-uterino e de mama**: plano de implantação nacional. Rio de Janeiro: INCA, 1995.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Viva Mulher** – Paraíba. Rio de Janeiro: INCA, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil**: alimentação, nutrição e atividade física. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. 2015. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil> Acesso em: 23 jul. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer de mama**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 22 set. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer de mama**, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>>. Acesso em: 22 set. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). **Estimativa de câncer no Brasil**, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). **Parâmetros técnicos para rastreamento do câncer de mama**. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/parametrostecrastreamentocamama_2021_0.pdf>. Acesso em: 26 set. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 25 nov 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Deteção precoce aborda as estratégias para a detecção precoce do câncer de mama: diagnóstico precoce e rastreamento**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce>>. Acesso em: 25 nov 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 25 nov 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Dados e números sobre câncer de mama: relatório anual 2023**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio_dados-e-numeros-ca-mama-2023.pdf>. Acesso em: 25 nov 2023.

INNOMINATO, P. F. *et al.* The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. **Support Care Cancer**, v. 24, p. 1097-1105, 2015. DOI: 10.1007/s00520-015-2883-6

IRWIN, M. R. Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 30, p. 58-67, 2013.

IRWIN, M. R.; OLMSTEAD, R.; CARROLL, J. E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. **Biological Psychiatry**, v. 80, p. 40–52, 2016.

IRWIN, M. R. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. **Annual Review of Psychology**, v. 66, 143–172, 2015.

JOMAR, F. T. *et al.* Fatores associados ao tempo para submissão ao primeiro tratamento do câncer de mama. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 28, n. 7, p. 2155-2164, 2023. doi: 10.1590/1413-81232023287.14982022

JUNG, C. G. Obras completas, v. VII. **Estudos Sobre a Psicologia Analítica**. 3. ed. Petrópolis: Vozes, 1991.

KARUNANITHI, D. *et al.* Quantitative determination of melatonin in milk by LC-MS/MS. **Journal of Food Science and Technology**, v. 51, n. 4, p. 805–812, 2014.

KIM, C. *et al.* Effects of sleep-inducing juice on sleep quality and heart rate variability in adults with disturbed sleep. **Nutrition Research and Practice**, v. 14, n. 16, p. 606-620, 2020.

KLINE, C. E. The bidirectional relationship between exercise and sleep: implications for exercise adherence and sleep improvement. **Annual Review of Psychology**, v. 8, n. 6, p. 375–9, 2014.

KREUTZ, C. *et al.* Comparison of subjectively and objectively assessed sleep problems in breast cancer patients starting neoadjuvant chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, p. 1015–1023, 2021.

LANGAN-EVANS, C. *et al.* Nutritional modulation of sleep latency, duration, and efficiency: a randomized, repeated-measures, double-blind deception study. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 55, n. 2, p. 289-300, 2023.

LAYMAN, D. K. *et al.* Applications for α -lactalbumin in human nutrition. **Nutrition Reviews**, v. 76, p. 444–460, 2018.

LI, Y. *et al.* Melatonin for the prevention and treatment of cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 24, p. 39896-39921, 2017.

LIN, H. H. *et al.* Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 20, p. 169–174, 2011.

LOPES, T. C. R. *et al.* Delay in diagnosis and treatment of breast cancer among women attending a reference service in Brazil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, n. 18, v. 11, p. 3017-3023, 2017. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3017.

LOWERY-ALLISON, A. E. *et al.*, Sleep problems in breast cancer survivors 1–10 years posttreatment. **Palliative Support Care**, v. 16, p. 325–334, 2018.

MADSEN, M. T. *et al.* Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 12, n. 2, p. 225-233, 2016. DOI: 10.5664/jcsm.5490.

MANOJ, G. S. *et al.* Breast cancer management guidelines during COVID-19 pandemic. **Indian Journal of Surgery**, v. 2, p. 1-8, 2020.

MARINO, M. *et al.* Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. **Sleep**, v. 36, n. 11, p. 1747-55, 2013.

MARKUS, C. R. *et al.* The bovine protein α -lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, p. 1536–1544, 2000.

MARKUS, C. R. *et al.* Evening intake of α -lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 5, p. 1026–1033, 2005. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1026.

MARKWALD, R. R. *et al.* Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. **PNAS**, v. 110, n. 14, p. 5695–5700, 2013.

MEDEIROS, G. C. *et al.* Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1269-1282, 2015. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00048514>

MEDEIROS, G. C. *et al.* Factors associated with delay between diagnosis and initiation of breast cancer treatment: a cohort study with 204.130 cases in Brazil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 3, 2020.

MELILLO, B. C. D. L. *et al.* Perfil epidemiológico das pacientes com câncer de mama atendidas em Juiz de Fora – Minas Gerais (MG), Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 80575-80592, 2020.

MENG, J. F. *et al.* Melatonin in grapes and grape-related foodstuffs: a review. **Food Chemistry**, v. 231, p. 185–191, 2017.

MIGOWSKI, A. *et al.* Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. III - Challenges for implementation. **Caderno de Saúde Pública**, v. 34, n. 6, 2018 :e00046317.

MIGOWSKI, A.; CORRÊA, F. Recomendações para detecção precoce de câncer durante a pandemia de Covid-19 em 2021. **Revista de APS**, Juiz de Fora, v. 23, n.1, p.235-240, 2020. Disponível em: < <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/33510/22826>.> Acesso em: 10 de dez 2023.

MILAGRES, M. P. *et al.* Night milking adds value to cow's milk. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, p. 1688–1692, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de bases técnicas da oncologia** – SIA/SUS - sistema de informações ambulatoriais, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil**: síntese de dados dos sistemas de informação, 2019.

MONTEIRO, A. S. *et al.* Influência da Covid-19 no tratamento de câncer de mama: revisão integrativa. **Congresso Internacional em Saúde**, n. 8, 2021.

MORAN, M. S. *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, p. 704-716, 2014.

MOSAVAT, S. H. *et al.* Efficacy of lettuce seed syrup on insomnia in patients with breast cancer: a pilot double blind randomized placebo controlled clinical trial. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0181>.

NOGUEIRA, I. C. *et al.* Avaliação da fadiga utilizando a Escala de Identificação e Consequências da Fadiga em pacientes com câncer de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 169-175, 2017.

NOORWALI, E.; HARDIE, L.; CADE, J. Bridging the reciprocal gap between sleep and fruit and vegetable consumption: a review of the evidence, potential mechanisms, implications, and directions for future work. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1–45, 2019.

OLABUMUYI, A. A. *et al.* Oncology practice in the COVID-19 pandemic: a report of a Nigerian expert panel discussion (oncology care in Nigeria during the COVID-19 pandemic). **Pan African Medical**, v. 6, n. 36, 2020.

OLIVEIRA, J. D. V.; MEDEIROS, C. A. D.; MEIRA, D. D. Avaliação da sobrevida e qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, São Paulo**, v. 1, n. 1, p. 1-24, 2010.

OLIVEIRA, G. F. *et al.* Análise fatorial da escala de avaliação da fadiga em uma amostra de universitários de instituição pública. **Revista de Psicologia**, v. 4, n. 11, p. 51-60. 2010.

OLIVEIRA, G. F. **Versão brasileira do instrumento de avaliação da fadiga pós operatória-identity-consequences fatigue scale**. 2014. 157 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem, Goiás, 2014.

PALESH, O. *et al.*, Prevalence, putative mechanisms, and current management of sleep problems during chemotherapy for cancer. **Nature and Science Sleep**, v. 4, p. 151–162, 2012.

PALESH, O. *et al.*, Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. **Sleep**, v. 37, n. 5, p. 837–842, 2014.

PEOPLES, A. R. *et al.* Cognitive behavioral therapy for insomnia reduces depression in cancer survivors. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 15, n.1, p. 129–137, 2019.

PEREIRA, G. A.; DOMINGOS, A. L. G.; AGUIAR, A. S. Relationship between food consumption and improvements in circulating melatonin in humans: integrative review. **Critical Reviews in food in Science and Nutrition**, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1825924>> Acesso em: 7 jun. 2021.

PEREIRA, N. *et al.* Influence of dietary sources of melatonin on sleep quality: a review. **Journal of Food Science**, v. 86, n. 1, p. 5-13, 2019. doi: 10.1111/1750-3841.14952

PEREIRA, N. *et al.* Influence of dietary sources of melatonin on sleep quality: a review. **Journal of Food Science**, v. 85, n. 1, 2020. doi: 10.1111/1750-3841.14952

PEUHKURI, K.; SIHVOLA, N.; KORPELA, R. Diet promotes sleep duration and quality. **Nutrition Research**, v. 32, p. 309–319, 2012. doi:10.1016/j.nutres.2012.03.009

PORTAL DE NOTÍCIAS. Prefeitura de Juiz de Fora. **Outubro Rosa**: UBSs realizam ações durante todo o mês. Disponível em: <
<https://www.pjf.mg.gov.br/noticias/view.php?modo=link2&idnoticia2=81492>>. Acesso em: 05 maio 2024.

POT, G. K. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, p. 189–198, 2018.

QUEIRÓS, C. *et al.* Stress no trabalho e indicadores fisiológicos: um estudo com wearable sensors. **Psicologia, Saúde e Doenças**, v. 21, n. 01, 2020.

RATCLIFF, C. G. *et al.* Ecological momentary assessment of sleep, symptoms, and mood during chemotherapy for breast cancer. **Psychoncology**, v. 23, p. 1220-1228, 2014.

REID, K. J. *et al.* Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 9, p. 938-940, 2010.

REYNOLDS-COWIE, P.; FLEMING, L. Living with persistent insomnia after cancer: a qualitative analysis of impact and management. **British Journal of Health Psychology**, v. 26, n. 1, p. 33-49, 2021.

RIVERA-FRANCO, M. M.; LEON-RODRIGUEZ, E. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries. **Breast Cancer (Auckl)**, v. 12, 2018. doi: 10.1177/1178223417752677

SAE-TEAW, M. *et al.* Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by health male volunteers. **Journal of Pineal Research**, v. 55, n. 1, p. 58-64, 2012.

SANLIER, N.; SABUNCULAR, G. Relationship between nutrition and sleep quality, focusing on the melatonin biosynthesis. **Sleep and Biological Rhythms**, v. 18, p. 89-99, 2020.

SAPER, C. B.; SCAMMELL, T. E.; LU, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. **Nature**, n. 437, p. 1257-1263, 2005.

SAVARD, J. *et al.*, Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. **Journal of Clinical Oncology**. v. 29, p. 3580–3586, 2011.

SAVARD, J. *et al.*, Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study. **American Cancer Society**, 2015.

SCHIEBER, K. *et al.* The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment. **Sleep Medicine**, v. 58, p. 107–113, 2019.

SHARMA, R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. **Breast Cancer**, v. 26, p. 428–445, 2019.

SILVA, J. P. Triptofano e Melatonina: ferramenta clínica, quantitativa para prescrição de dietas para melhora da qualidade de pacientes com distúrbio do sono. XXVII Congresso Brasileiro de Nutrição, 2022.

SILVA, R. R. P. *et al.* Qualidade do sono e sonolência excessiva entre estudantes de medicina. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 4, p. 350-356, 2020.

SILVA, J. G.; *et al.* S Associação entre subtipos intrínsecos de câncer de mama e IMC elevado: revisão sistemática. **Scire Salutis**, v. 13, n.2, p. 114-124, 2023.

SILVA, H. R. *et al.* Associação prevalência e fatores de risco entre obesidade e câncer de mama. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i3.2385>

SMITH, I.; SAEDA, K.; ST-ONGE, M. Chapter 19 - Sleep and food intake. **Sleep and Health**, p. 243-255, 2019.

SPINWEBER, C. L. L-tryptophan administered to chronic sleep-onset insomniacs: late-appearing reduction of sleep latency. **Psychopharmacology**, v. 90, n. 2, p. 151-155, 1986.
DOI:10.1007/BF00181230

STAFFORD, L. *et al.* Predictors of depression and anxiety symptom trajectories in the 24 months following diagnosis of breast or gynaecologic cancer. **Breast**, v. 26, p. 100-105, 2016.

STEVANATO, K. P. *et al.* Perfil epidemiológico das mortes por câncer de mama e covid-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, 2021.

ST-ONGE, M. P.; MIKIC, A.; PIETROLUNGO, C. E. Effects of diet on sleep quality. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 5, p. 938–949, 2016.

TANAKA, E. *et al.* Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. **Journal of Epidemiology**, v. 23, p. 132–8, 2013.

TAYLOR, D. J.; LICHSTEIN, K. L.; DURRENCE, H. H. Insomnia as a health risk factor. **Behavioral sleep medicine**, v. 1, n. 4, p. 227-247, 2001.

TEIXEIRA, G. A. T.; GONDINHO, B. V. C. Análise dos benefícios ao SUS e seus usuários do diagnóstico precoce do câncer de colo de útero e câncer de mama primeiros resultados. **Journal of Management and Primary Health Care**, v. 12, n. especial: Anais do 2º. Seminário Internacional de Economia Política da Saúde, 2020.

THORNTON, H.; PILLARISSETTI, R. R. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. what do these terms mean? why are they confused? what can we do? **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 15, p. 2118-21, 2008. doi: 10.1016/j.ejca.2008.08.015.

TRAVASSOS, C.; MARTINS, M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. **Caderno de Saúde Pública**, v. 20, p. 190-198, 2004. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000800014>

USISKIN, I. Association between pre-diagnosis BMI, physical activity, pathologic complete response, and chemotherapy completion in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Breast Cancer**, v. 26, p. 719-728, 2019.

VAN WAART, H. *et al.* Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES randomized clinical trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, p. 1918–1927, 2015.

VILLAR, R. R. *et al.* Qualidade de vida e ansiedade em mulheres com câncer de mama antes e depois do tratamento. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2017.

VIVAS, J. P. *et al.* Triptófano como suplemento dietético y tratamiento de los sofocos, la astenia y el insomnio en el cáncer. **Nutrición Hospitalaria**. v. 38, n. 3, p. 568-574, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03404>.

WANG, D. *et al.* Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 28, 2016. DOI: 10.1097/MD.00000000000004135.

WOLFF, A. C. *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 31, p. 3997–4013, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Recommendations on Physical Activity for Health. **World Health Organization**, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer, diagnosis and treatment**. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 22 out.2020.

XIANG, S. L. *et al.* Doxorubicin resistance in breast cancer is driven by light at night-induced disruption of the circadian melatonin signal. **Journal of Pineal Research**, v. 59, p. 60-69, 2015.

YILMAZ, M. Evaluation of sleep disorders in nonmetastatic breast cancer patients based on Pittsburgh Sleep Quality Index. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 16, p. 1274-1278, 2020.

YU, C. *et al.* Dietary Patterns and Insomnia Symptoms in Chinese Adults: The China Kadoorie Biobank. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 1–12, 2017. doi:10.3390/nu9030232

ZHOU, J. *et al.* Higher-protein diets improve indexes of sleep in energy-restricted overweight and obese adults: results from 2 randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 766–774, 2016.

APÊNDICE A - Modelo da Carta Declaratória de Concordância das Instituições**DECLARAÇÃO**

Eu, _____ na qualidade de responsável pela

autorizo a realização de a pesquisa intitulada “**Análise do efeito de uma orientação alimentar facilitadora do sono em mulheres em tratamento do câncer de mama**” a ser conduzida sob a responsabilidade das pesquisadoras Aline Silva de Aguiar e Henriqueta Vieira van Keulen, declaro que esta instituição apresenta infraestrutura necessária à realização da referida pesquisa. Esta declaração é válida apenas no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética da UFJF para a referida pesquisa.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__.

ASSINATURA _____

(carimbo da Instituição)

APÊNDICE B - Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP UFJF

JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: ALINE SILVA DE AGUIAR

ENDEREÇO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO. BAIRRO MARTELOS. CEP: 36036-330 – JUIZ DE FORA – MG
FONE: (32) 2102-3234

E-MAIL: aline.aguiar@ufjf.edu.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “**Análise do efeito de uma orientação alimentar facilitadora do sono em mulheres em tratamento do câncer de mama**”. O estudo pretende analisar o efeito de uma orientação alimentar que possa facilitar o sono de mulheres em tratamento do câncer de mama.

O motivo da realização deste estudo se justifica através das dificuldades relatadas pelas pacientes em tratamento de câncer de mama em relação ao controle do peso e baixa qualidade do sono, percebendo assim a necessidade de investigar e propor um novo olhar para o cuidado e promoção da saúde desta população. É considerado, portanto, uma questão de saúde pública por se tratar de uma doença multifatorial com grande incidência e que requer acompanhamento para o seu tratamento. Desta forma, há necessidade de entender os fatores envolvidos no estabelecimento da doença, inclusive a alteração do estado nutricional, do perfil inflamatório e aspectos comportamentais. Conhecer o perfil desse público e sua relação com a qualidade do sono é fundamental para planejar políticas públicas e ações mais eficazes para a assistência, além de auxiliar na continuidade de estudos futuros sobre o tema.

Para este estudo serão adotados os seguintes procedimentos: **entrevistas e preenchimento de questionários**: você responderá a questionários com questões simples e de fácil compreensão no início e ao final da pesquisa (6 semanas), a fim de acompanhar as alterações do sono, do nível de fadiga e na orientação de uma alimentação facilitadora do sono. O tempo aproximado para realização da entrevista é de 30 minutos. Os questionários encontram-se à disposição para conhecimento prévio, basta solicitá-los à equipe de pesquisa, que os enviaremos para você. **Monitoramento do sono**: para monitorar o seu sono, você receberá um relógio Smartwatch Mi Band 4®, que possui como recursos, avaliar a frequência cardíaca, medir o nível de atividade diária e a qualidade do sono, que deve ser utilizado diariamente, durante as 6 semanas da pesquisa.

Todas as informações têm caráter confidencial, ficando garantido a todos que colaborarem com este estudo, o total sigilo das informações, como também a garantia de que nada será compartilhado com nenhuma esfera institucional. O material ficará de posse do pesquisador por 5 anos após o qual será descartado. Ficando reservadas tanto a identificação dos entrevistados, como toda e qualquer informação que o mesmo desejar excluir. Espera-se com este projeto de investigação contribuir e beneficiar as pacientes com câncer de mama, através do controle e diminuição dos efeitos colaterais do tratamento, melhorando assim, os índices de saúde desta população.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a

qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este estudo apresenta risco maior que o mínimo, isto é, risco maior que o existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler, etc., devido a coleta de sangue. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pela pesquisadora responsável no Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida a você.

Este trabalho ficará muito enriquecido com sua participação!

Eu, _____, portadora do documento de Identidade _____ fui informada dos objetivos do estudo **“Análise do efeito de uma orientação alimentar facilitadora do sono em mulheres em tratamento do câncer de mama”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa UFJF.

APÊNDICE C - Questionário da pesquisa - ficha de identificação

QUESTIONÁRIO DA PESQUISA - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

DADOS PESSOAIS

DATA: ____ / ____ / ____ Nº DE CONTROLE: _____

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____ IDADE (ANOS): _____

ESTADO CIVIL: _____ - PROFISSÃO: _____

E-MAIL: _____ - FONE: (____) _____

RENDAMENTO FAMILIAR: R\$ _____ NÍVEL DE ESCOLARIDADE: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

PESO: _____ Kg ESTATURA: _____ cm.

IMC: _____

DADOS DO MI BAND

Nº DE SÉRIE: _____ DATA DE RECEBIMENTO: ____ / ____ / ____

LOGIN: _____ - SENHA: _____

TESTADO: () SIM () NÃO - BATERIA CHEIA: () SIM () NÃO

DATA E HORA DO RECARREGAMENTO: ____ / ____ / ____ - ____h____.

DATA E HORA DA DEVOLUÇÃO: ____ / ____ / ____ - ____h____.

DADOS DO TRATAMENTO

DATA DE INÍCIO: ____ / ____ / ____

SESSÃO DE QT: ____ / ____ / ____ - NÚMERO DA SESSÃO: _____

SESSÃO DE RT: ____ / ____ / ____

CIRURGIA: _____

QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS:

FADIGA ()	NÁUSEA ()	VÔMITO ()	INSÔNIA ()	D. SONO ()
PALADAR ()	ODOR ()	CONSTIPAÇÃO ()	DIARRÉIA ()	APETITE ()

MEDICAMENTOS: _____

CLASSIFICAÇÃO PESSOAL DO GRAU DE FADIGA _____ Q do sono _____ sonolência diurna _____

PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA: () SIM () NÃO - Nº X P/ SEM: ____ TIPO DE ATIVIDADE: _____

APÊNDICE D – Plano alimentar do Grupo Dieta do Sono



Especialista em Nutrição Oncológica
Nutrição Clínica - Nutrição Esportiva - Reeducação Alimentar

Olá, aqui você vai receber dicas para que este plano alimentar sirva como uma estratégia para estimular o seu sono ou pelo menos melhorar sua qualidade. Desta forma, procurei seguir seus horários de refeições relatados no recordatório de 24h e também alguns dos seus hábitos alimentares saudáveis. Para ajustar valores calóricos, procurei adaptar os alimentos estimuladores do sono, distribuindo-os ao longo do dia. Seria interessante que a partir das 18h você não consumisse refeições pesadas, ricas em açúcar refinado, frituras, café puro, chá verde, chá mate e chá preto, refrigerantes a base de cola e bebidas alcoólicas. Se possível, dê preferência a refeições leves e escolha sempre um dos alimentos indicados para melhora da qualidade do seu sono, desde que não tenha qualquer intolerância!!!

Alimentos e porções indicadas:

- Alface: 5 folhas grandes ao dia
- Banana: 2 unidades ao dia
- Granola: 6 colheres de sopa ao dia (60)
- Kiwi: 2 unidades (de 20 a 30 min. antes de deitar-se)
- Leite: 400ml ao dia (deve ser consumido quente ou morno à noite)
- Nozes ou amêndoas ou avelãs ou castanha do Pará: 6 colheres de sopa ao dia (60g)
- Uvas roxas ou frutas vermelhas: 120g (de 20 a 30 min. antes de deitar-se)
- Vegetais verdes escuros (brócolis, couve, espinafre, almeirão, taioba, mostarda): 8 colheres de sopa ao dia (80g)

PLANEJAMENTO ALIMENTAR destinado a _____ Data:

VCT: ?kcal CHO: 50% PTN: 22% LIP: 28%

Desjejum: Consumir em jejum

Para o controle da constipação: 1 copo de água de ameixa + 2 ameixas pretas hidratadas. Deixar de molho na noite anterior, 2 ameixas pretas sem caroço em 200ml de água).

ou

Para controle da diarreia: 200ml de água de maisena com suco de caju ou goiaba (misturar 2 colheres de sobremesa de maisena em 200ml de água. Espere decantar e separe a água esbranquiçada. Utilize esta água para misturar em suco de caju ou goiaba)

1ª opção:

½ mamão papaia ou 1 banana amassada com 2 colheres de sopa de granola
2 fatias de pão integral natural ou torrado (diminui a fermentação) com uma camada fina de manteiga e 2 a 3 fatias de ricota fresca

1 xíc. de café ou café com leite desnatado ou 1 copo (200ml) de leite integral

2ª opção:

1 pão francês (tirar um pouco do miolo) ou 1 pão de milho com 1 camada de manteiga e queijo branco
1 xíc. de café ou café com leite desnatado ou 1 copo (200ml) de leite integral

3ª opção:

1 fatia de bolo de banana (3 ovos, ½ xíc. de óleo de coco, 1 xíc. de uvas passas, 6 bananas nanicas maduras, 2

ketakeulen@gmail.com

0xx (32) 98414-2469



Especialista em Nutrição Oncológica
Nutrição Clínica - Nutrição Esportiva - Reeducação Alimentar

⇒ Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo

Lanche da manhã: meio da manhã

1 porção (100g) de Fruta (banana, uvas, manga, abacaxi, laranja, mexerica, maçã, pera, graviola) ou 200ml de suco de frutas batidas com 2 colheres de sopa de couve)

Ou

1 iogurte (200ml com 1 colher de sopa de granola

Almoço: 12-13h

1 a 2 colheres de servir (60g) de arroz ou inhame ou mandioca ou batata inglesa ou batata doce

1 concha (40g) de feijão ou lentilha ou grão bico

1 porção (80-100g) de carne bem cozida (variar os tipos-músculo, patinho, acém, frango ou peixe) + 1 ovo cozido (pelo menos 3x por semana)

Legumes cozidos ou refogados à vontade (couve flor, chuchu, abobrinha, brócolis, quiabo, moranga, cenoura, tomate, pepino, vagem, berinjela, jiló, beterraba, moranga, abóbora)

3 colheres de sopa (30g) de uma verdura verde escura refogada (pelo menos 3x por semana) brócolis, espinafre, couve, almeirão, chicória, repolho e acelga

Salada de alface temperada com 1 fio de azeite extra virgem, 1 colher de sopa de oleaginosa picada e pouco sal

Obs 1: Se estiver com gases evite: repolho, brócolis, batata doce, couve-flor e quiabo;

Obs 2: Use pouco sal e substitua por ervas finas desidratadas e açafrão da terra ou cúrcuma para temperar;

Obs 3: Procure não consumir frituras, gorduras visíveis das carnes, pele de frango;

Obs 4: Sobremesa opcional: 1 fruta de sua preferência.

1º Lanche tarde: por volta de 15h

1 porção (100g) de fruta (procure comer o bagaço ou a casca para ajudar no controle do intestino)

Ou

1 copo (200ml) de vitamina de banana e 1 colher de sopa de granola

Ou

1 iogurte com granola + frutas vermelhas

2º Lanche tarde: 17h (Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo)

1 xíc. de café ou café com leite desnatado

2 fatias de pão integral com creme de queijo e 2 a 3 fatias de ricota

Jantar: 19:30-20:30h (Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo)

1ª opção: 1 porção (+-80g) de peito de frango grelhado ou carne de boi bem cozida ou 1 ovo mexido ou cozido com legumes cozidos no vapor ou verdura refogada com o mínimo de gordura e sal.

Opcional: Pode adicionar para o tempero 1 colher de sopa de nozes picadas e/ou 1 colher de chá (5g) de azeite extravirgem

2ª opção: 1 tapioca (4 colheres de sopa de tapioca)

ou crepioca (1 ovo + 2 colheres de sopa de tapioca) ambas recheadas com queijo ou frango ou carne (sobra do almoço)

3ª opção: Sopas leves (variar bastante os legumes + 50g de músculo ou peito de frango) ou canja

Obs: Sobremesa: 1 tipo de fruta de sua preferência (se possível, uvas, laranja, mexerica, maçã, pera, abacaxi)

Ceia: 1 copo (200ml) de leite (de preferência morno)

ketakeulen@gmail.com

0xx (32) 98414-2469



Especialista em Nutrição Oncológica
Nutrição Clínica - Nutrição Esportiva - Reeducação Alimentar

ALIMENTOS RECOMENDADOS PARA CONTROLE DO SISTEMA IMUNE:

açafrão da terra ou cúrcuma, orapronobis, inhame (cozido), frutas ricas em vitamina c

RECOMENDAÇÕES:

Para que sua rotina alimentar tenha sucesso é preciso que siga algumas recomendações:

- Procure seguir os horários e as porções recomendadas;
- Não pule nenhuma refeição;
- Você deve ingerir pelo menos de 8 a 10 copos de água por dia, isto corresponde a 2L a 2,5L por dia;
- Atenção para as quantidades e os tipos de colheres que devem ser usadas;
- Mastigue bem e sem pressa os alimentos;
- **Alimentos que devem ser evitados ao máximo:** Salgados assados, fritos ou folhados, gordura das carnes, batata Ruffles e similares, maionese, manteiga, margarina, queijos amarelos, creme de leite, massas com molhos e cremes, fricassés, empadão, patés de presunto ou fígado, frutos do mar, miúdos (fígado e moela), linguiça, catchup, embutidos (presunto, mortadela, salaminho, salsicha), bife de hambúrguer industrializado, bacon. Doces com açúcar refinado, Leite condensado, chocolate, bolos e biscoitos recheados, sorvete industrializado e leite integral, bebidas alcoólicas e guloseimas em geral. Estes alimentos são chamados de calorias vazias, apesar de terem muitas calorias não possuem nutrientes essenciais para o nosso organismo e diminuem a nossa energia, além de serem ricos em gorduras saturadas, colesterol e excesso de sódio, sendo também prejudiciais à digestão;
- Procure comer o máximo de alimentos na sua forma natural e de preferência alimentos orgânicos, evitando os produtos industrializados que são repletos de produtos químicos como os conservantes, adoçantes artificiais, sódio e gorduras trans e saturadas;
- Os legumes, frutas e verduras a serem consumidos crus, devem ser lavados com água corrente e detergente e/ou deixe de molho em água filtrada por 15 min. com o higienizador (a base de hipoclorito de sódio ou água sanitária (1 colher de café para 2L de água), depois torne a lavar com água corrente para retirar o excesso da substância.

RECOMENDAÇÕES COMPLEMENTARES:

ALIMENTOS QUE DEVE DAR PREFERÊNCIA:

- Verduras, legumes, frutas (principalmente frutas cítricas com o bagaço - ex: laranja, mexerica e frutas com casca - ex: maçã, pera, goiaba, ameixa), carnes magras (frango e peixe), queijos brancos, pães integrais, castanhas (cajú, nozes, amêndoas, avelãs), aveia, linhaça em pó, verduras verdes escuras, temperos caseiros como ervas desidratadas, salsa, cebolinha, cebola e alho à gosto e de acordo com a tolerância.



ketakeulen@gmail.com

0xx (32) 98414-2469

APÊNDICE E – Plano alimentar do Grupo Controle



Especialista em Nutrição Oncológica
Nutrição Clínica - Nutrição Esportiva - Reeducação Alimentar

Olá, aqui você vai receber dicas para que este plano alimentar sirva como uma estratégia para melhorar sua qualidade de vida durante o tratamento quimioterápico. Desta forma, procurei seguir seus horários de refeições relatados no recordatório de 24h e também alguns dos seus hábitos alimentares saudáveis. Para ajustar valores calóricos, procurei melhorar a combinação dos alimentos, distribuindo-os ao longo do dia. Seria interessante que a partir das 18h você não consumisse refeições pesadas, ricas em açúcar refinado, frituras, refrigerantes, bebidas alcoólicas e guloseimas em geral. Se possível, dê preferência a refeições leves e escolha sempre alimentos na sua forma natural!!

PLANEJAMENTO ALIMENTAR destinado a _____ Data:

VCT: ?kcal CHO: 50% PTN: 22% LIP: 28%

Desjejum: Consumir em jejum

Para o controle da constipação: 1 copo de água de ameixa + 2 ameixas pretas hidratadas. Deixar de molho na noite anterior, 2 ameixas pretas sem caroço em 200ml de água).

ou

Para controle da diarreia: 200ml de água de maisena com suco de caju ou goiaba (misturar 2 colheres de sobremesa de maisena em 200ml de água. Espere decantar e separe a água esbranquiçada. Utilize esta água para misturar em suco de caju ou goiaba)

1ª opção:

½ mamão papaia ou 1 banana amassada com 1 colher de chá de farinha de linhaça

1 fatia de pão de forma branco natural ou torrado (diminui a fermentação) com uma camada fina de manteiga

1 xíc. de café ou café com leite desnatado

2ª opção:

1 pão francês ou 1 pão de milho com 1 camada de manteiga

1 xíc. de café ou café com leite

⇒ **Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo**

Lanche da manhã: meio da manhã

1 porção (100g) de Fruta (uvas, manga, abacaxi, laranja, mexerica, maçã, pera, graviola) ou suco de frutas batidas com orapronobis ou hortelã)

⇒ **Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo**

ketakeulen@gmail.com

0xx (32) 98414-2469



Especialista em Nutrição Oncológica
Nutrição Clínica - Nutrição Esportiva - Reeducação Alimentar

Almoço: 12-13h

1 a 2 colheres de servir (60g) de arroz ou inhame ou mandioca ou batata inglesa ou batata doce

1 concha (40g) de feijão ou lentilha ou grão bico

1 porção (80g) de carne bem cozida (**variar os tipos-músculo, patinho, acém, frango ou peixe**) ou 2 claras de ovo cozidas ou mexidas ou 1 ovo inteiro (será necessário se não conseguir consumir a porção de carne)

Legumes cozidos ou refogados à vontade (**couve flor, chuchu, abobrinha, brócolis, quiabo, moranga, cenoura, tomate, pepino, vagem, berinjela, jiló, beterraba, moranga, abóbora**)

1 porção de uma verdura verde escura refogada (**pelo menos 3x por semana**) brócolis, espinafre, couve, almeirão, chicória, repolho e acelga

Obs 1: Se estiver com gases evite: repolho, brócolis, batata doce, couve-flor e quiabo;

Obs 2: Use pouco sal e substitua por ervas finas desidratadas e açafrão da terra ou cúrcuma para temperar;

Obs 3: Procure não consumir frituras, gorduras visíveis das carnes, pele de frango;

Obs 4: Sobremesa opcional: 1 fruta de sua preferência.

1º Lanche tarde: por volta de 15h

1 porção (100g) de fruta (procure comer o bagaço ou a casca para ajudar no controle do intestino)

⇒ Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo

2º Lanche tarde: 17h

1 xíc. de café ou café com leite desnatado

1 pão francês sem o miolo ou 1 pão de milho (todas as opções podem ser torradas para diminuir a fermentação) com 1 camada fina de manteiga

⇒ Tomar pelo menos 2 copos de água neste intervalo

Jantar: 19:30-20:30h

1ª opção: 1 porção (+-80g) de peito de frango grelhado ou carne de boi bem cozida ou 1 ovo mexido ou cozido

Legumes cozidos ou refogados à vontade (**couve flor, chuchu, abobrinha, brócolis, quiabo, moranga, cenoura, tomate, pepino, vagem, berinjela, jiló, beterraba, moranga, abóbora**)

1 porção de uma verdura verde escura refogada (**pelo menos 3x por semana**) brócolis, espinafre, couve, almeirão, chicória, repolho e acelga

3ª opção: Sopas leves (variar bastante os legumes + 50g de músculo ou peito de frango) ou canja

Obs: Sobremesa: 1 tipo de fruta de sua preferência (se possível, uvas, laranja, mexerica, maçã, pera, abacaxi)

ALIMENTOS RECOMENDADOS PARA CONTROLE DO SISTEMA IMUNE:

- açafrão da terra ou cúrcuma
- orapronobis
- inhame (cozido)
- frutas ricas em vitamina c

ketakeulen@gmail.com
0xx (32) 98414-2469



Especialista em Nutrição Oncológica
Nutrição Clínica - Nutrição Esportiva - Reeducação Alimentar

RECOMENDAÇÕES:

Para que sua rotina alimentar tenha sucesso é preciso que siga algumas recomendações:

- Procure seguir os horários e as porções recomendadas;
- Não pule nenhuma refeição;
- Você deve ingerir pelo menos de 8 a 10 copos de água por dia, isto corresponde a 2L a 2,5L por dia;
- Atenção para as quantidades e os tipos de colheres que devem ser usadas;
- Mastigue bem e sem pressa os alimentos;
- **Alimentos que devem ser evitados ao máximo:** Salgados assados, fritos ou folhados, gordura das carnes, batata Ruffles e similares, maionese, manteiga, margarina, queijos amarelos, creme de leite, massas com molhos e cremes, fricassés, empadão, patés de presunto ou fígado, frutos do mar, miúdos (fígado e moela), linguiça, catchup, embutidos (presunto, mortadela, salaminho, salsicha), bife de hambúrguer industrializado, bacon. Doces com açúcar refinado, Leite condensado, chocolate, bolos e biscoitos recheados, sorvete industrializado e leite integral, bebidas alcoólicas e guloseimas em geral. Estes alimentos são chamados de calorias vazias, apesar de terem muitas calorias não possuem nutrientes essenciais para o nosso organismo e diminuem a nossa energia, além de serem ricos em gorduras saturadas, colesterol e excesso de sódio, sendo também prejudiciais à digestão;
- Procure comer o máximo de alimentos na sua forma natural e de preferência alimentos orgânicos, evitando os produtos industrializados que são repletos de produtos químicos como os conservantes, adoçantes artificiais, sódio e gorduras trans e saturadas;
- Os legumes, frutas e verduras a serem consumidos crus, devem ser lavados com água corrente e detergente e/ou deixe de molho em água filtrada por 15 min. com o higienizador (a base de hipoclorito de sódio ou água sanitária (1 colher de café para 2L de água), depois torne a lavar com água corrente para retirar o excesso da substância.

Henriqueta Van Keulen
NUTRICIONISTA
CRN 9* - 9108

ketakeulen@gmail.com
0xx (32) 98414-2469

APÊNDICE F – Lista de substituição de Grupo Dieta do Sono**LISTA DE SUBSTITUIÇÃO****Frutas**

½ mamão papaia equivale a

1 banana

1 Laranja

8 morangos

1 pêssego

12 uvas

Ou 1 Maçã equivale a

2 Ameixas

1 fatia de Melão

1 Manga pequena

1 Pera

1 Tangerina

Ou 1 fatia de abacaxi equivale a

1 colher de sopa cheia de abacate

1 Caqui

2 Damascos

1 Fatia de Melancia

1 Goiaba vermelha

Legumes e verduras

1 porção de 30g ou 1 colher de servir de brócolis cozido equivale a

1 colher de servir de batata doce assada ou cozida

1 colher de servir de batata inglesa cozida

1 colher de servir de couve-flor

1 colher de servir de inhame

1 colher de servir de vagem cozida e refogada

ou 2 colheres de servir de abóbora cozida equivale a

2 colheres de servir de abobrinha cozida ou refogada

2 Colheres de beterraba crua ralada ou cozida

2 colheres de servir de cenoura cozida ou crua

2 colheres de servir de berinjela cozida

2 colheres de tomate cru

1 colher de servir de agrião refogado equivale a

1 colher de servir de Couve de bruxelas cozida

1 colher de servir de espinafre cozido

1 colher de servir de couve refogada

1 Colher de servir de acelga cozida

ou 1 Colher de servir de alface equivale a

1 Colher de servir de Almeirão refogado ou cru

1 colher de servir de repolho cru ou refogado

1 colher de mostarda refogada

Leite e derivados

1 Copo americano de leite integral equivale a

2 fatias ou 1½ colher de sopa de queijo ricota

2 fatias de queijo Minas

1 ½ colher de queijo cottage

2 iogurtes natural desnatados

Pães e bolos

1 pão francês equivale a

2 fatias de pão de forma integral

1 pão de centeio tostado

1 pão de milho

2 fatias finas de bolo de cenoura

2 fatias finas de bolo de fubá

2 fatias finas de bolo de aipim

2 fatias finas de bolo de coco

Sementes e oleaginosas

1 Colher de sopa de aveia equivale a

1 Colher de sopa de amendoim torrado

1 colher de sopa de Castanha do Pará

1 colher de sopa de Castanha de caju

1 Colher de sopa de Chia (hidratada)

1 Colher de sopa de granola

1 Colher de sopa de linhaça

1 Colher de sopa de Nozes

1 colher de sopa de semente de Gergelim

1 colher de sopa de semente de Girassol

APÊNDICE G – Lista de substituição de Grupo Controle

LISTA DE SUBSTITUIÇÃO

Frutas

½ mamão papaia equivale a

2 Ameixas

1 banana

1 fatia de Melão

1 goiaba vermelha

1 Laranja

1 Maçã

1 Manga pequena

8 morangos

1 Pera

1 pêssego

1 Tangerina

12 uvas

Legumes e verduras

1 porção de 30g ou 1 colher de servir de mandioca cozida equivale a

1 colher de servir abóbora cozida

1 colher de servir abobrinha cozida ou refogada

1 colher de servir de batata doce assada ou cozida

1 colher de servir de batata inglesa cozida

1 colher de servir de batata baroa cozida

1 Colher de servir de beterraba crua ralada ou cozida

1 colher de servir de berinjela cozida

1 colher de servir de cenoura cozida ou crua

1 colher de servir de couve-flor

- 1 colher de servir de inhame
- 1 colher de servir de vagem cozida e refogada

1 colher de servir de agrião refogado equivale a

- 1 Colher de servir de Acelga cozida
- 1 Colher de servir de Alface
- 1 Colher de servir de Almeirão refogado ou cru
- 1 colher de servir de couve refogada
- 1 colher de servir de Couve de bruxelas cozida
- 1 colher de servir de Espinafre cozido
- 1 colher de mostarda refogada
- 1 colher de servir ou 7 rodela finas de pepino
- 1 colher de servir de repolho cru ou refogado
- 1 colher de tomate cru
- 1 colher de servir de taioba

Pães e bolos

1 pão francês equivale a

- 2 fatias de pão de forma integral
- 1 pão de centeio tostado
- 1 pão de milho
- 1 pão sírio
- 2 unidades médias de pão de queijo
- 2 fatias finas de bolo de cenoura
- 2 fatias finas de bolo de fubá
- 2 fatias finas de bolo de aipim
- 2 fatias finas de bolo de coco

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do efeito de uma orientação alimentar facilitadora do sono em mulheres em tratamento do câncer de mama

Pesquisador: HENRIQUETA VIEIRA VAN KEULEN

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 44474921.7.0000.5147

Instituição Proponente: NATES - NÚCLEO DE APOIO, TREINAMENTO E ESTUDOS EM SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.743.375

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto está clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, estando de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III

Objetivo da Pesquisa:

Os Objetivos da pesquisa estão claros bem delineados, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.4.1 - 4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.743.375

resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: 31/07/2023

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.743.375

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1713749.pdf	05/05/2021 21:58:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Final.docx	05/05/2021 21:48:40	HENRIQUETA VIEIRA VAN KEULEN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_FINAL.docx	05/05/2021 21:47:45	HENRIQUETA VIEIRA VAN KEULEN	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada_qualidade_sonho_da_mama.pdf	09/03/2021 18:07:45	HENRIQUETA VIEIRA VAN	Aceito
Outros	Indice_Gravidade_Insonia.docx	06/03/2021 21:32:40	HENRIQUETA VIEIRA VAN	Aceito
Outros	Escala_identificacao_consequencias_fadiga.docx	06/03/2021 21:31:57	HENRIQUETA VIEIRA VAN	Aceito
Outros	Questionario_internacional_atividade_fisica.docx	06/03/2021 21:31:35	HENRIQUETA VIEIRA VAN	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisador_resolucao466_e_dados.pdf	06/03/2021 21:30:08	HENRIQUETA VIEIRA VAN	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_concordancia_oncologiamontesinai_ascomcer.pdf	06/03/2021 21:03:44	HENRIQUETA VIEIRA VAN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 28 de Maio de 2021

Assinado por:
Jubel Barreto
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br

ANEXO B - IPAQ - Versão curta



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

ANEXO D - Escala de Identificação e Consequências da Fadiga

Por favor, lembre-se dos últimos dois dias e marque o quadrado que melhor descreve como você está se sentindo.

Durante os últimos 2 dias...	Nunca ▼	Quase nunca ▼	Algumas vezes ▼	Várias vezes ▼	Muitas Vezes ▼	Sempre ▼
1. Eu me senti esgotado.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
2. Eu comecei a fazer as coisas sem dificuldade, mas rapidamente fiquei cansado.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
3. Eu me senti cheio de energia	6 ☐	5 ☐	4 ☐	3 ☐	2 ☐	1 ☐
4. Eu me senti exausto.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
5. Eu me senti revigorado.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
6. Eu senti todo meu corpo pesado.	6 ☐	5 ☐	4 ☐	3 ☐	2 ☐	1 ☐
7. Eu me senti cheio de vigor.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
8. Foi difícil para mim encontrar motivação para realizar as minhas atividades diárias.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
9. Eu consegui me concentrar nas coisas.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
10. Eu me senti cansado.	6 ☐	5 ☐	4 ☐	3 ☐	2 ☐	1 ☐
11. Eu tive energia para realizar várias coisas.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
12. Fisicamente, eu me senti cansado.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
13. Eu tenho que restringir o quanto eu tento e faço no dia.	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	1 ☐
14. Eu me senti cheio de vida.	6 ☐	5 ☐	4 ☐	3 ☐	2 ☐	1 ☐

Durante os últimos 2 dias, as sensações de cansaço significaram...	Nunca ▼	Quase nunca ▼	Algumas vezes ▼	Várias vezes ▼	Muitas vezes ▼	Sempre ▼
15. Eu tive problemas para prestar atenção.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
16. Eu tenho estado esquecido das coisas.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
17. Meus pensamentos se desviaram facilmente.	6 ☐	5 ☐	4 ☐	3 ☐	2 ☐	1 ☐
18. Eu tenho cometido mais erros que o habitual.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐

Durante os últimos 2 dias, as sensações de cansaço significaram...	Concordo plenamente ▼	Concordo ▼	Neutro ▼	Discordo ▼	Discordo plenamente ▼
19. Eu consegui muito pouco no dia a dia.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	6 ☐
20. Eu não tive energia para fazer as coisas que normalmente eu faço.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	6 ☐

As questões seguintes abordam quanto a fadiga interfere nas coisas que você pode fazer.

Para as atividades que você não está fazendo, por outros motivos que não a fadiga, marque o quadrado "N/A" (não se aplica).

Durante os 2 últimos dias eu tive energia suficiente para...	Nunca ▼	Só ocasionalmente ▼	Às vezes, porém menos que o habitual ▼	Quase tão frequente como de costume ▼	Como de costume ▼	N/A ▼
21. Ler um jornal/livro ou assistir televisão.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
22. Tomar banho.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
23. Me vestir.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
24. Fazer as tarefas da casa.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
25. Cozinhar.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
26. Trabalhar.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
27. Visitar ou encontra-se com familiares e amigos.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
28. Participar de atividades de lazer ou recreação.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
29. Fazer compras ou resolver alguma coisa.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
30. Caminhar.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐
31. Outros exercícios, além de caminhar.	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	9 ☐

ANEXO E - Índice de Gravidade da Insônia

ÍNDICE DE GRAVIDADE DE INSÔNIA

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

1. Por favor, avalie a gravidade atual da sua insônia (por exemplo, nas duas últimas semanas) em relação a:

a) Dificuldade em pegar no sono

Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

b) Dificuldade em manter o sono

Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

c) Problema de despertar muito cedo

Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

2. Quanto você está satisfeito ou insatisfeito com o padrão atual de seu sono?

Muito satisfeito	Satisfeito	Indiferente	Insatisfeito	Muito insatisfeito
0	1	2	3	4

3. Em que medida você considera que seu problema de sono interfere nas suas atividades diurnas (por exemplo: fadiga diária, habilidade para trabalhar/ executar atividades diárias, concentração, memória, humor, etc.)

Não interfere	Interfere um pouco	Interfere de algum modo	Interfere muito	Interfere extremamente
0	1	2	3	4

4. Quanto você acha que os outros percebem que o seu problema de sono atrapalha sua qualidade de vida?

Não percebem	Percebem um pouco	Percebem de algum modo	Percebem muito	Percebem extremamente
0	1	2	3	4

5. O quanto você está preocupado/ estressado com o seu problema de sono?

Não estou preocupado	Um pouco preocupado	De algum modo preocupado	Muito preocupado	Extremamente preocupado
0	1	2	3	4

ANEXO F – Escala de Sonolência de Epworth

Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações abaixo – e não apenas sentir-se cansado?

Este questionário refere-se ao seu modo de vida habitual nos últimos tempos. Mesmo que não tenha feito passado por alguma dessas situações ultimamente, tente imaginar como é que elas o afetariam. Use a escala que se segue para escolher o número mais apropriado para cada situação:

0 – nenhuma probabilidade de pegar no sono;

1 – ligeira probabilidade de pegar no sono;

2 – moderada probabilidade de pegar no sono;

3 – forte probabilidade de pegar no sono.

Situação	Probabilidade de Pegar no sono
Sentado lendo um livro;	
Sentado vendo televisão;	
Sentado inativo em lugar público (por exemplo, sala de espera, cinema ou reunião);	
Como passageiro num carro durante uma hora sem paragem;	
Deitado descansando à tarde quando as circunstâncias permitem;	
Sentado conversando com alguém;	
Sentado calmamente após um almoço sem ter bebido álcool;	
Ao volante parado no trânsito durante alguns minutos;	

Pontuação de 0 a 9 - considerado normal.

Pontuação de 10 a 24 - Procure um médico você pode ter distúrbio do sono.