UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM

JESSICA YUMI MATUOKA

**PROPRIEDADES DO TESTE TEMPO DE REAÇÃO
CONTÍNUA (*CONTINUOUS REACTION TIME*) EM
PACIENTES BRASILEIROS COM CÂNCER
METASTÁTICO**

SÃO PAULO

2014

JESSICA YUMI MATUOKA

**PROPRIEDADES DO TESTE TEMPO DE REAÇÃO
CONTÍNUA (*CONTINUOUS REACTION TIME*) EM
PACIENTES BRASILEIROS COM CÂNCER
METASTÁTICO**

**Dissertação apresentada à Escola de
Enfermagem da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.**

**Área de Concentração: Enfermagem na
Saúde do Adulto e do Idoso**

**Orientadora: Prof.^a Dra. Cibele Andruccioli
de Mattos Pimenta**

Versão corrigida
(versão original disponível na Escola de Enfermagem da
Universidade de São Paulo)

SÃO PAULO

2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catlogação na Publicação (CIP)

Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Matuoka, Jessica Yumi

Propriedades do teste tempo de reação contínua (*contínuos reaction time*) em pacientes brasileiros com câncer metastático. -- São Paulo, 2014.

117 p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Cibeles Andruccioli de Mattos Pimenta

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto e do Idoso

FOLHA DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada “**Propriedades do Teste Tempo de Reação Contínua (*Continuous Reaction Time*) em pacientes brasileiros com câncer metastático**” foi apresentada pela candidata **Jessica Yumi Matuoka** ao Programa de Pós-Graduação *strictu sensu* de Enfermagem na Saúde do Adulto e do Idoso para obtenção do título de Mestre em Ciências, tendo sido avaliada pela banca constituída pelos seguintes membros:

Data da defesa: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho

Aos meus pais, Eliana e Mauro, por todo apoio, esforço e ensinamentos que me tornaram a pessoa que sou hoje;

Ao meu irmão, Bruno, por toda paciência e apoio, principalmente nos momentos de maior dificuldade durante esta trajetória;

Aos meus familiares que sempre acreditaram em mim e torceram pelo meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

À professora Cibele Andruccioli de Mattos Pimenta, por todas as orientações e oportunidades, não apenas para o desenvolvimento deste estudo, mas desde o início da nossa trajetória, ainda durante a graduação.

A Geana Paula Kurita, por todas as orientações que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho. Pela generosidade e paciência demonstradas em todos os momentos, apesar de seus próprios compromissos.

A todos os membros do grupo de pesquisa “Dor, Controle de Sintomas e Cuidados Paliativos”, pelas contribuições com o meu trabalho e aprendizado.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos/colegas de trabalho, que sempre me disseram palavras de apoio e me ajudaram quando precisei.

Ao PROESA e toda equipe de pós-graduação, pelos esclarecimentos e orientações.

Àqueles que tanto me apoiaram e me ofereceram seu ombro amigo principalmente na fase final da elaboração deste trabalho.

A todos aqueles que contribuíram para o desenvolvimento deste estudo.

“Se você quer transformar o mundo, experimente primeiro promover o seu aperfeiçoamento pessoal e realizar inovações no seu próprio interior. Estas atitudes se refletirão em mudanças positivas no seu ambiente familiar. Deste ponto em diante, as mudanças se expandirão em proporções cada vez maiores. Tudo o que fazemos produz efeito, causa algum impacto”.

Dalai Lama

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Abreviaturas dos títulos dos periódicos: *List of Journals Indexes in index Medicus*

Matuoka JY. Propriedades do Teste Tempo de Reação Contínua (*Continuous Reaction Time*) em pacientes brasileiros com câncer metastático [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2014. 117p.

RESUMO

Introdução: A lentificação no tempo de reação pode ter grande impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos com câncer metastático e testes que o avaliam são utilizados na clínica e pesquisa, embora não haja certeza de que sejam válidos para essa população. **Objetivos:** Verificar as propriedades do teste Tempo de Reação Contínua – TRC para avaliação do tempo de reação e do estado de alerta em pacientes oncológicos em cuidados paliativos.

Método: Estudo metodológico, com 178 pacientes com câncer metastático e 79 controles saudáveis. Os dados foram coletados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, de 2010 a 2012. Doentes e controles foram caracterizados nos aspectos sociodemográficos, clínicos e quanto ao desempenho no TRC e Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Todos os participantes foram avaliados uma vez e, os que aceitaram, duas vezes, para a prova de teste-reteste (39 pacientes e 10 controles). Para testar a validade discriminante do TRC, comparou-se o desempenho de pacientes ao desempenho dos controles. Para as validades convergente e divergente, verificou-se associação entre desempenho no TRC e dor, sono, fadiga, ansiedade, depressão e desempenho no Mini-Exame do Estado Mental. A confiabilidade do TRC foi verificada por meio do teste-reteste. Utilizou-se o programa estatístico SPSS® v. 15.0. **Resultados:** A maioria dos doentes foi do sexo feminino (57,3%) e tinha idade média de 50,5 anos. O tumor prevalente foi o colorretal (38,8%), seguido do de mama (22,5%) e todos os pacientes tinham ao menos uma metástase. A maioria dos pacientes

não teve dor, depressão ou ansiedade e se sentiram descansados ao acordar. Quase dois terços tiveram fadiga leve ou moderada. A maioria dos controles era do sexo feminino e a média de idade foi de 41,5 anos. A maior parte dos saudáveis não teve dor, depressão, ansiedade e também teve fadiga leve ou moderada. Quase dois terços se sentiram descansados ao acordar. No Mini Exame do Estado Mental, alterações cognitivas ocorreram em 17,4% dos pacientes e em nenhum controle (critério inclusão). Pacientes e saudáveis tiveram desempenho prejudicado no TRC, sem diferença estatisticamente significativa. Nos valores mais rápidos (10º percentil), 41% dos pacientes e 42,3% dos controles mostraram alterações. Já nos valores mais lentos (90º percentil), 65,3% dos doentes e 73,1% dos controles tiveram prejuízo. Para nenhum dos percentis o teste foi capaz de discriminar doentes de sadios. Nas validades convergente e divergente, não se verificou correlação entre intensidade de dor, sensação de descanso, fadiga, idade e escolaridade. Houve correlação positiva fraca entre os valores mais lentos do TRC e ansiedade ($r=0,13$; $p=0,04$) e entre todos os percentis do TRC e depressão ($0,12 < r < 0,16$; $p < 0,05$). Houve correlação negativa fraca entre MEEM e TRC ($r = -0,22$ a $-0,25$; $p=0,00$). O TRC apresentou estabilidade nas duas avaliações.

Conclusões: O TRC não se mostrou válido nas análises convergente e divergente em doentes com câncer metastático, e não discriminou pacientes de controles. O TRC mostrou-se estável. Tais fatos são preocupantes, visto que tem sido utilizado em pesquisas e na clínica. Novos estudos podem contribuir para a melhor compreensão das propriedades psicométricas do TRC.

Palavras-chave: neoplasias, cuidados paliativos, atenção, psicomетria, testes neuropsicológicos, tempo de reação.

Matuoka JY. Continuous Reaction Time (CRT) properties in Brazilian Patients with Metastatic Cancer [dissertation]. São Paulo: School of Nursing, University of São Paulo. 117p.

ABSTRACT

Introduction: Slower reaction times can have a major impact on the quality of life of individuals with metastatic cancer. Tests that evaluate reaction time are used in clinical and research settings, although there is no certainty about their validity for this population.

Objectives: To assess the psychometric properties of Continuous Reaction Time Test (CRT) for the evaluation of reaction time and alertness in patients with metastatic cancer. **Methods:**

Methodological study involving 178 patients with metastatic cancer and 79 healthy controls. Data were collected at the Cancer Institute of the State of São Paulo, from 2010 to 2012. Sociodemographic, clinical and cognitive status (CRT and MMSE) data were collected of patients and controls. All participants were assessed once, and those who accepted, twice for test – retest reliability (39 patients and 10 controls). In order to test the discriminant validity of the CRT, we compared the performance of patients to the controls' performance. For convergent and divergent validity, association tests between the performance on CRT and pain, sleep, fatigue, anxiety, depression and Mini - Mental State Examination were conducted. The reliability of CRT was verified by test-retest. Statistical analyses were performed by SPSS® v.15.0. **Results:** Most patients were female (57.3 %) and had a mean age of 50.5 years. Colorectal (38.8 %) and breast cancer (22.5 %) were the most prevalent sites of tumor, and all patients had at least one metastasis. Most patients had no pain, depression or anxiety and felt rested when waking up. Nearly two-thirds had mild or moderate fatigue. Most controls were female and the mean age was 41.5 years. Most volunteers had no pain,

depression, anxiety, and also had mild or moderate fatigue. Nearly two-thirds felt rested when waking up. Cognitive dysfunction occurred in 17.4% patients and in none of the controls (inclusion criteria) when evaluated by the MMSE. Patients and controls had impaired performance on CRT and no statistically significant difference was found. In faster values (10th percentile), 41% of patients and 42.3 % of controls were impaired, whereas, on slower values (90th percentile), 65.3% of patients and 73.1% of controls had impairments. For any of the percentiles, the test was not able to discriminate patients from controls. In the convergent and divergent validity, no correlation was found between pain intensity, sense of rest, fatigue, age and education. There was a weak positive correlation between the slowest values of CRT and anxiety ($r = 0.13$, $p = 0.04$) and between all percentiles of CRT and depression ($0.12 < r < 0.16$, $p < 0.05$). There was a weak negative correlation between MMSE and CRT ($r = -0.22$ to -0.25 , $p = 0.00$). CRT was stable in both evaluations. **Conclusions:** CRT was not valid in convergent and divergent analyzes in patients with metastatic cancer, and did not discriminate patients from controls. CRT was reliable. These facts are alarming, as CRT has been used in research and clinical practice. Further studies may contribute to a better understanding of the psychometric properties of CRT.

Keywords: neoplasms, palliative care, attention, psychometrics, neuropsychological tests, reaction time.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	APRESENTAÇÕES INICIAIS.....	15
1.2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
1.2.1	Pergunta de pesquisa a.....	22
1.2.2	Pergunta de pesquisa b.....	25
2.	OBJETIVOS.....	41
2.1	OBJETIVO GERAL.....	41
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
3.	HIPÓTESES.....	42
4.	MÉTODO.....	43
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	43
4.2	LOCAL E PERÍODO DE COLETA DE DADOS.....	43
4.3	AMOSTRA DO ESTUDO.....	43
4.4	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	45
4.5	VARIÁVEIS.....	46
4.6	INSTRUMENTOS.....	46
4.6.1	Tempo de Reação Contínua (TRC).....	46
4.6.2	Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	47
4.6.3	Avaliação da dor.....	48
4.6.4	Avaliação do Sono.....	48
4.6.5	Avaliação da Fadiga.....	49
4.6.6	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).....	49
4.6.7	Avaliação da Funcionalidade.....	50
4.7	TESTAGEM DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DO TEMPO DE REAÇÃO CONTÍNUA (TRC).....	52
4.7.1	Validade.....	52
4.7.2	Confiabilidade.....	53
4.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	54
4.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	55
5.	RESULTADOS.....	56
5.1	CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E	

	CLÍNICA DE DOENTES E	
	SAUDÁVEIS.....	56
5.2	DESEMPENHO COGNITIVO - TRC E MEEM.....	62
5.3	TESTES DE VALIDADE DO TEMPO DE REAÇÃO	
	CONTÍNUA.....	66
5.3.1	Validade Discriminante.....	66
5.3.2	Validade Convergente e Divergente.....	67
5.4	TESTE DE CONFIABILIDADE.....	71
6.	DISCUSSÃO.....	75
7.	CONCLUSÃO.....	88
8.	BIBLIOGRAFIA.....	90
	APÊNDICES.....	97
	ANEXOS.....	108

1. INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÕES INICIAIS

Há crescente interesse em se conhecer a função cognitiva de pacientes com câncer, utilizando-se instrumentos mais abrangentes, como o Mini Exame do Estado Mental, e testes específicos, como o tempo de reação. Entretanto, poucos estudos avaliaram as propriedades psicométricas destes instrumentos na população com câncer e essa carência é de suma importância para a pesquisa e clínica na área. É necessário saber se o instrumento é válido para a população de interesse, pois só assim será possível conhecer o real estado mental destes pacientes, planejar ações que previnam complicações e melhorem as funções prejudicadas. A análise cuidadosa da validade e confiabilidade de um instrumento permitirá refiná-lo, adequá-lo à população de interesse ou até mesmo descartá-lo.

Pacientes oncológicos apresentam sintomatologia diversa no curso de sua doença. Entre as queixas mais frequentes estão fadiga, dor, prejuízo do sono, alterações de humor, problemas orais, entre outros (Salminen et al., 2008; Yamagishi et al., 2009; Cheng, Lee, 2011). Alterações cognitivas também têm sido apontadas como um sintoma frequente (Cohen, Armstrong, 2011; Mota, Mota, 2005) e, embora tenha crescido o número de estudos na área, o conhecimento ainda é insuficiente e controverso.

Funções cognitivas compreendem processos mentais relacionados à aquisição de conhecimentos, ao desenvolvimento de habilidades e a processos intelectuais e de pensamento (julgamento, memória, atenção, orientação, percepção, entre outros). Elas permitem que os indivíduos ponderem sobre suas experiências e interajam com o meio em que vivem. Quando ocorre um prejuízo cognitivo, há inabilidades de natureza e graus variados para processar

informações de modo correto, claro e coerente (Cohen, Armstrong 2011; Mota, Mota, 2005).

A prevalência de prejuízo da função cognitiva é bastante variável (10 – 90%) (Kurita et al., 2011a, 2011b), a depender do tipo de câncer, do tratamento realizado, do modo e do momento da avaliação. As alterações mais comuns são delírio e demência (Mota, Mota, 2006), mas também são bastante relatados prejuízo de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor (Cohen, Armstrong, 2004; Kurita, Pimenta, Caponeiro, 2008).

As alterações cognitivas são mais perceptíveis nos casos de cânceres que afetam o sistema nervoso central (SNC) ou quando o tratamento é administrado diretamente nesta região, no caso da radioterapia. Entretanto, também podem ocorrer em pacientes que tenham outros sítios primários de tumor (Cohen, Armstrong, 2004).

A avaliação das alterações cognitivas pode ser difícil, devido à sutileza de sua apresentação, à dificuldade de distinguir as alterações, à ausência de instrumentos validados e outros métodos de avaliação específicos para a população oncológica ou ao despreparo dos profissionais para identificar tais alterações (Cohen, Armstrong, 2004; Vardy, Rourke, Tannok, 2007; Vardy et al., 2008). Existem evidências de que o prejuízo cognitivo muitas vezes é difuso e envolve diversos domínios, principalmente o da atenção, concentração, memória visual e verbal e velocidade de processamento (Vardy et al., 2008).

A avaliação e o diagnóstico adequados destas alterações são de grande importância para evitar os impactos que elas podem apresentar na qualidade de vida dos indivíduos que as apresentam. Podem interferir nas esferas social e funcional, dificultando a interação com outras pessoas e o meio em que vivem, além de prejudicar a realização de suas atividades de vida diária e aumentar sua dependência em relação a outrem. Pode ocorrer ainda prejuízo

na capacidade de julgamento do indivíduo, afetando tanto as outras dimensões de sua vida quanto a adesão à terapêutica proposta (Cohen, Armstrong, 2004).

Os mecanismos que levam a prejuízos da função cognitiva ainda não estão completamente elucidados, embora existam diversas teorias para justificar sua ocorrência (Vardy, Rourke, Tannok, 2007). Alterações cognitivas podem ser classificadas em três categorias, de acordo com a etiologia: induzidas pela doença, relacionadas ao tratamento ou decorrentes de outros fatores (presença de anemia, fadiga, dor, distúrbios hidreletrolíticos, entre outros) (Cohen, Armstrong, 2004; Kurita, Pimenta, Caponeiro, 2008; Williams et al., 2006, Sjögren, 1997, Minisini et al., 2004).

Os fatores relacionados à ocorrência de alterações cognitivas em pacientes com câncer em geral relatados são (Cohen, Armstrong, 2004):

- Variáveis sociodemográficas: idade, etnia, escolaridade e perfil socioeconômico;
- Uso de álcool e medicamentos, podendo ser aqueles de uso rotineiro (opióides para controle da dor oncológica, anti-hipertensivos, antipsicóticos, depressores do sistema nervoso central, entre outros), hormônios ou quimioterápicos;
- Ocorrência de alterações metabólicas, podendo levar a alterações no estado de consciência;
- Estágio da doença e do tratamento;
- Estado emocional do indivíduo, ocorrência de conflitos psicológicos, estresse, ansiedade ou depressão.

Estudos têm investigado alguns fatores associados a alterações cognitivas. Tipo e dose do tratamento antineoplásico (quimioterapia,

radioterapia ou hormonioterapia, isolados ou combinados) podem estar relacionados a déficits cognitivos (Cohen, Armstrong, 2004; Kurita et al., 2011a; Sjögren, 1997). Nos últimos anos, têm sido bastante estudados e documentados os efeitos neurotóxicos que a quimioterapia e a hormonioterapia podem causar aos indivíduos em tratamento contra o câncer de mama, fenômeno conhecido como “*chemobrain*”. É caracterizado por alterações das funções cognitivas, principalmente nos domínios da memória, atenção e aspectos psicomotores, podendo ter impacto negativo sobre a qualidade de vida destas pessoas (Vardy, Rourke, Tannok, 2007; Fumis et al., 2010).

A literatura sobre alteração cognitiva em doentes com câncer aponta dados que variam em qualidade e magnitude, e a seguir apresentam-se estudos especificamente com o Tempo de reação Contínua (TRC) que analisaram associações entre tratamento antineoplásico e alteração no tempo de reação.

Em estudo transversal realizado com 79 pacientes oncológicos, cujo objetivo foi elucidar a origem dos déficits cognitivos de pacientes recebendo quimioterapia adjuvante de dose convencional ou alta, verificou-se que não houve diferença nos tempos de reação quando comparados os grupos de quimioterapia de alta dose ou dose convencional e os grupos controle. Entretanto, quando se uniu os grupos de quimioterapia e os comparou ao grupo controle, observou-se tendência de efeitos do tratamento sobre o tempo de reação (Kreukels et al., 2006).

Em outro estudo transversal que buscou investigar o processamento de informação em pacientes com câncer de mama tratados com o esquema CMF (Ciclofosfamida – Metotrexate – 5-Fluorouracil), observou-se que, embora doentes tratados com CMF tenham sido mais lentos que pacientes sem quimioterapia, não houve diferença quanto ao desempenho no tempo de reação (Kreukels et al., 2005).

Em estudo longitudinal que buscou verificar os efeitos a longo prazo da quimioterapia sobre a função cognitiva de pacientes com câncer de mama, verificou-se que no início do tratamento 87,5% dos pacientes tiveram pelo menos um resultado anormal nos testes neuropsicológicos. Seis meses após a terapia, 21% dos pacientes tiveram déficits cognitivos e houve maior prejuízo do tempo de reação e das memórias verbal e semântica (Weis et al., 2009).

Em contrapartida, conduziu-se um estudo longitudinal com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes modalidades de tratamento (Interferon-alfa subcutânea e endovenosa, Interleucina-II e a combinação destes dois) sobre a função cognitiva. Foram avaliados os domínios cognitivos tempo de reação, memória operacional e espacial e habilidades de planejamento e solução de problemas. Verificou-se que pacientes em uso de Interferon-alfa tiveram tempo de reação alterado no início do tratamento e as alterações foram mais notórias naqueles em uso de Interferon-alfa endovenoso e não foi observado prejuízo em doentes sob efeito de Interleucina-II isolada ou associada a Interferon-alfa. No que diz respeito à memória espacial e operacional e à capacidade de solução de problemas, observou-se que indivíduos tratados com Interleucina-II tiveram esta função alterada a partir do quinto dia de tratamento e estava relacionada ao nível de dificuldade das tarefas. No caso da capacidade de resolver problemas, as alterações persistiram com um mês de terapia (Capuron et al., 2001).

Estudos mostraram que diferentes tipos de tratamento tiveram efeito distinto sobre o tempo de reação e variou de acordo com a dose, via de administração e esquema utilizado. Um dos trabalhos mostrou, ainda, que a ocorrência de déficits cognitivos diminuiu após o término da terapia (Weis et al., 2009). Os achados em relação aos efeitos da terapêutica sobre a cognição são ainda pouco esclarecedores e controversos e não foram contemplados no presente estudo.

Idade, inteligência, baixo desempenho funcional (KPS), menor tempo desde diagnóstico (<15 meses) e escores mais baixos no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) também foram apontados na literatura como forte preditor de performance cognitiva prejudicada (Kurita et al., 2011b, Hermelink et al., 2008).

Outro fator que tem se destacado como possível causa para alterações cognitivas é o uso de opióides. Trata-se de um medicamento considerado padrão ouro e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1986) no manejo da dor oncológica. Entretanto, ainda não se tem clareza sobre os efeitos que esta classe de analgésicos pode ter sobre as funções cognitivas (Cohen, Armstrong, 2004; Kurita, Pimenta, Caponeiro, 2008; Vardy et al., 2008). Estudos sugerem que a dose e a frequência do uso deste medicamento podem levar a déficits cognitivos (Kurita et al., 2011b; Kurita, Pimenta, 2008; Bruera et al., 1989).

Um domínio da função cognitiva que tem ganhado notoriedade devido à sua frequência é a atenção sustentada (vigilância). Trata-se de uma função fundamental da atenção que determina a eficácia de aspectos mais complexos da atenção (atenção seletiva e dividida) e da função cognitiva em geral. É frequentemente avaliada por meio de testes que requerem que o indivíduo se mantenha alerta por períodos prolongados de tempo, respondendo a estímulos externos aleatórios. A prontidão para responder a estímulos raros e imprevisíveis é caracterizada pela capacidade geral de detectar os sinais (nível de vigilância) e pelo decréscimo da *performance* com o passar do tempo (Sarter, Givens, Bruno, 2001).

Embora prejuízos na atenção sejam uma queixa comum, poucos estudos buscaram avaliar esta função, sendo que a maioria busca compreender a fisiologia deste domínio cognitivo, com base em estudos com modelos animais em diferentes situações (condições

normais, de dano cerebral, degeneração neuronal) (Sarter, Givens, Bruno, 2001).

Prejuízos na capacidade de detectar, selecionar e responder aos estímulos externos podem ter impacto negativo sobre a qualidade de vida dos indivíduos e sua habilidade de coexistir na sociedade. Tais alterações do estado de alerta envolvem a habilidade de dirigir com segurança, de realizar suas atividades de trabalho, o nível de consciência e até mesmo a interação com outras pessoas.

Diante do grande impacto que o prejuízo cognitivo pode ocasionar na vida dos pacientes, faz-se necessário identificar métodos eficazes de detectar tais alterações por meio da criação de instrumentos de avaliação ou da validação das ferramentas já existentes.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

Com o objetivo de verificar o conhecimento produzido sobre o tema até o momento, bem como saber como as alterações relativas ao estado de alerta e ao tempo de reação de pacientes com câncer e em cuidados paliativos, conduziu-se uma revisão de literatura nas bases MedLine via PubMed, Cinahl, Embase, Lilacs, Scielo e BDEnf, sem limite de tempo.

A busca bibliográfica foi norteadada pela estratégia PICO, um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcome* (desfecho). Trata-se de um método padronizado para realizar a busca bibliográfica nas diferentes bases, estruturando estes componentes numa pergunta de pesquisa (Santos, Pimenta, Nobre, 2007). Para este estudo, foram feitas duas perguntas de pesquisa:

- a. Como é avaliado o tempo de reação em pacientes oncológicos?

- b. Qual é o tempo de reação a estímulos em pacientes oncológicos em cuidados paliativos?

1.2.1 Pergunta de pesquisa a

Para a pergunta de pesquisa a (Como é avaliado o tempo de reação em pacientes oncológicos?), foram utilizados descritores controlados para cada base de dados correspondentes a câncer, tempo de reação, avaliação, instrumentos, propriedades psicométricas, validade e confiabilidade. Nesta estratégia, foram utilizados limitadores para o idioma (Inglês, Português e Espanhol) e para estudos com humanos, quando a base os disponibilizava.

A estratégia PICO, para esta pergunta, aplica-se do seguinte modo:

P: pacientes com câncer – descritores para câncer;

I: não há;

C: não há;

O: avaliação do tempo de reação – descritores tempo de reação, avaliação, instrumentos, propriedades psicométricas, confiabilidade e validade.

A seguir, no Quadro 1, encontram-se as estratégias de busca realizadas em cada uma das bases, com dados sobre o número de resultados e a quantidade de estudos selecionados para leitura na íntegra.

Quadro 1. Estratégia de busca para instrumentos de avaliação do tempo de reação, por base de dados. São Paulo, 2014

(continua)

Base de Dados	Estratégia	Resultados/ Selecionados
Pubmed	("Reaction Time"[Mesh]) AND ("Neoplasms"[Mesh]) AND ("Self-Assessment"[Mesh] OR "Outcome and Process Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "Evaluation Studies" [Publication Type] OR "Questionnaires"[Mesh] OR "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Logic"[Mesh] OR "Validation Studies" [Publication Type] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh]) Filters activated: Humans, English, Portuguese, Spanish.	28 / 0
Scielo	(NEOPLASIAS or CANCER) [Assunto] and (TEMPO DE REACAO) [Assunto] and (AVALIACAO or MENSURACAO or PSICOMETRIA or PROPRIEDADES PSICOMETRICAS or VALIDADE or VALIDADE E CONFIABILIDADE) [Assunto]	-- / --
Embase	'neoplasm'/exp AND ('reaction time'/exp OR 'response time'/exp) AND ('evaluation'/exp OR 'clinical assessment tool'/exp OR 'measurement'/exp OR 'psychometry'/exp OR 'validity'/exp OR 'construct validity'/exp OR 'face validity'/exp OR 'discriminant validity'/exp OR 'concurrent validity'/exp OR 'reliability'/exp OR 'test retest reliability'/exp)	96 / 1
BDEnf	("NEOPLASIAS" or "CANCER") [Descritor de assunto] and ("tempo de reacao") [Descritor de assunto] and ("avaliacao" or "PSICOMETRIA" or "VALIDADE" or "confiabilidade e VALIDADE" [Descritor de assunto])	-- / --

(continuação)

Base de Dados	Estratégia	Resultados/ Selecionados
LILACS	("NEOPLASIAS" or "CANCER") [Descritor de assunto] and ("tempo de reacao") [Descritor de assunto] and ("avaliacao" or "PSICOMETRIA" or "VALIDADE" or "confiabilidade e VALIDADE" [Descritor de assunto]	-- / --
Cinahl	(MH "Neoplasms" OR "cancer") AND (MH "Reaction Time") AND (MH "Evaluation" OR MH "Disability Evaluation" OR MH "Clinical Assessment Tools" OR MH "Instrument Validation" OR MH "Instrument Construction" OR MH "Measurement Issues and Assessments" OR MH "Psychometrics" OR MH "Validity" OR MH "Discriminant Validity" OR MH "Concurrent Validity" OR MH "Reliability and Validity" OR MH "Face Validity" OR MH "Validation Studies")	2 / 0
Total		124 / 1

(conclusão)

A busca nas cinco bases resultou em um total de 124 artigos. Para a seleção, foram considerados os seguintes critérios: artigos cuja amostra fosse composta por indivíduos com câncer (em diferentes sítios e estadios) que tiveram o tempo de reação avaliado por instrumento padronizado ou estudos de validação sobre testes de tempo de reação. Ao final, apenas um estudo foi selecionado para leitura na íntegra.

Este estudo foi o único que buscou verificar a viabilidade e as propriedades psicométricas do NeuroCogFX, um software de computador utilizado para avaliação da função cognitiva de pacientes com câncer cerebral e detecção de alterações cognitivas relacionadas à terapêutica. Envolve seis subtestes que são realizados em ordem específica em que são avaliados memória

verbal em curto prazo, atenção e memória operacional, vigilância, atenção seletiva, flexibilidade cognitiva, aprendizado verbal, aprendizado de imagens, fluência verbal. Exceto para o teste de fluência verbal, todos os testes eram respondidos pressionando-se uma tecla de computador (Fliessbach et al., 2010).

O software foi testado em 242 controles saudáveis e 49 pacientes com diferentes tipos de glioma. O instrumento como um todo teve uma boa aceitação mostrou-se viável para avaliação da função cognitiva. Houve forte correlação entre o item do NeuroCogFX que avalia o tempo de reação e subtestes convencionais ($r=0,80$). Entretanto, o reteste mostrou baixa confiabilidade entre uma avaliação e outra, o que pode ser resultado do grande intervalo para reavaliação (em média 30 semanas) ou da possibilidade de maiores flutuações em curto prazo, como a hora do dia e os fatores intrapessoais, como motivação e estado de alerta (Fliessbach et al., 2010).

1.2.2 Pergunta de pesquisa b

Para a pergunta de pesquisa **b** (Como é o tempo de reação em pacientes oncológicos em cuidados paliativos?), foram utilizados os descritores controlados para cada base de dados correspondentes a câncer, cuidados paliativos e tempo de reação. Foram ainda utilizados descritores para Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, SIDA, Esquizofrenia, *Delirium* e Demência, com o operador booleano NOT para evitar resultados conduzidos com estas amostras. Nesta estratégia, foram utilizados limitadores para o idioma (Inglês, Espanhol e Português), idade (adultos) e para estudos realizados com humanos.

A estratégia PICO, nesta pergunta, aplica-se do seguinte modo:

P: pacientes com câncer em cuidados paliativos, excluindo-se outras doenças que causam alterações cognitivas – descritores para câncer, cuidados paliativos, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, SIDA, Esquizofrenia, *Delirium* e Demência;

I: não há;

C: não há;

O: avaliação do tempo de reação – descritores tempo de reação.

A seguir, encontram-se as estratégias de busca realizadas em cada uma das bases, com dados sobre o número de resultados e a quantidade de estudos selecionados para leitura na íntegra (Quadro 2).

Quadro 2. Estratégia de busca para avaliação do tempo de reação, por base de dados. São Paulo, 2014.

(continua)

Base de Dados	Estratégia	Resultados/ Selecionados
Pubmed	("Neoplasms"[Mesh] OR "Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice Care"[Mesh] OR "Terminal Care"[Mesh]) NOT ("Dementia"[Mesh] OR "Alzheimer Disease"[Mesh] OR "AIDS Dementia Complex"[Mesh] OR "Dementia, Multi-Infarct"[Mesh] OR "Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders"[Mesh] OR "Parkinson Disease, Secondary"[Mesh] OR "Parkinson Disease, Postencephalitic"[Mesh] OR "Parkinson Disease"[Mesh] OR "Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh]) AND ("Reaction Time"[Mesh]) - Filters activated: Humans, Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Aged: 65+ years	313 / 10

(continuação)

Base de Dados	Estratégia	Resultados/ Selecionados
Embase	'neoplasm'/exp OR 'palliative therapy'/exp OR 'hospice care'/exp OR 'terminal care'/exp AND 'reaction time'/exp NOT ('alzheimer disease'/exp OR 'parkinson disease'/exp OR 'schizophrenia'/exp OR 'dementia'/exp OR 'senile dementia'/exp) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	50 / 4
Cinahl	(MH "Neoplasms" OR MH "Palliative Care" OR MH "Hospice Care" OR MH "Terminal Care") AND (MH "Reaction Time") NOT (MH "Alzheimer's Disease" OR MH "Parkinson Disease" OR MH "Schizophrenia" OR MH "Dementia" OR MH "Dementia, Senile" OR MH "Dementia, Presenile")	3 / 0
LILACS	("NEOPLASIA" or "CANCER" or "CUIDADOS PALIATIVOS") [Descritor de assunto] and "tempo de reacao" [Descritor de assunto] and not ("demencia pre-senil tipo ALZHEIMER" or "demencia senil tipo ALZHEIMER" or "demencia tipo ALZHEIMER" or "doenca de ALZHEIMER" or "DEMENCIA" or "DEMENCIA pre-senil tipo alzheimer" or "DEMENCIA precoce" or "DEMENCIA senil" or "DEMENCIA senil com estado confusional agudo" or "DEMENCIA senil tipo alzheimer" or "DEMENCIA tipo alzheimer" or "delirium, DEMENCIA, transtorno amnestico e outros transtornos cognitivos" or "doenca de PARKINSON" or "mal de PARKINSON" or "ESQUIZOFRENIA") [Descritor de assunto]	-- / --

(continuação)

Base de Dados	Estratégia	Resultados/ Selecionados
BDeaf	("NEOPLASIAS" or "CANCER" or "CUIDADOS PALIATIVOS") [Descritor de assunto] and ("tempo de reação") [Palavras] and not ("DEMENCIA" or "DEMENCIA pre-senil tipo alzheimer" or "DEMENCIA precoce" or "DEMENCIA senil" or "DEMENCIA senil com estado confusional agudo" or "DEMENCIA senil tipo alzheimer" or "DEMENCIA tipo alzheimer" or "delirium, DEMENCIA, transtorno amnestico e outros transtornos cognitivos" or "doença de PARKINSON" or "mal de PARKINSON" or "ESQUIZOFRENIA") [Descritor de assunto]	-- / --
SciELO	(NEOPLASIAS or CANCER or CUIDADOS PALIATIVOS or HOSPICE CARE) [Subject] and TEMPO DE REACAO [Subject] and not (ALZHEIMER or DEMENCIA or PARKINSON or DOENCA DE PARKINSON or MAL DE PARKINSON or DOENCA DE ALZHEIMER or DOENCA DE ALZHEIMER DE INICIO PRECOCE or DOENCA DE ALZHEIMER DE INICIO TARDIO or ESQUIZOFRENIA) [Subject]	-- / --
Total		366 / 14

(conclusão)

A busca nas cinco bases resultou em um total de 366 artigos. Para a seleção dos artigos, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: estudos cuja amostra foi composta por pacientes oncológicos adultos em cuidados paliativos (com qualquer tipo de tumor, exceto de sistema nervoso central, em qualquer estadio da

doença), que avaliassem tempo de reação nestes indivíduos, estudos que validassem instrumentos para avaliação desta função.

Devido à escassa quantidade de trabalhos relacionados ao assunto para pacientes com câncer avançado/ metastático (apenas quatro), foram selecionados também, dentre os 366 trabalhos, outros estudos que caracterizaram o tempo de reação em indivíduos com câncer (dez), totalizando 14 estudos para leitura na íntegra. Considerando que dois trabalhos eram repetidos, restaram 12 artigos originais para leitura na íntegra.

Para certificar que todos os estudos pertinentes fossem incluídos, foram ainda verificadas as referências bibliográficas dos trabalhos selecionados e as publicações relacionadas nas bases de dados. Deste modo, 15 estudos foram recuperados através da busca manual para complementar a revisão.

Ao todo, 27 estudos foram analisados para composição da revisão de literatura do presente trabalho (12 provenientes da busca nas bases de dados e 15 da busca manual). Destes, 12 eram artigos originais que avaliaram o tempo de reação em pacientes oncológicos e os demais eram estudos que avaliavam função cognitiva, que foram selecionados por não se ter certeza se a variável em questão havia sido estudada. Oito deles foram excluídos após a leitura por não estarem de acordo com os critérios de inclusão, sendo que em dois deles a amostra não estava de acordo com o que se buscava, e em seis deles não havia avaliação do tempo de reação. Foram excluídas ainda sete revisões de literatura que mencionavam tempo de reação e não forneciam dados sobre o desempenho da amostra, oferecendo apenas a conclusão de que o tempo de reação a estímulos sonoros frequentes e aleatórios estava alterado. Ao todo, quinze trabalhos foram excluídos após a leitura completa.

A seguir, serão descritos os achados relacionados ao tempo de reação de pacientes com câncer, de acordo com os 12 artigos originais recuperados na revisão da literatura.

Para tornar a apresentação mais clara, os 12 artigos foram divididos em dois quadros. No Quadro 3, estão expostos os quatro estudos que avaliaram o tempo de reação em pacientes com câncer metastático. No Quadro 4, encontra-se a síntese dos oito trabalhos que avaliaram o tempo de reação em pacientes com câncer em diferentes estágios da doença.

No Quadro 3, dos quatro estudos, nota-se que em todos eles havia pelo menos um grupo de comparação. Em três deles, comparou-se o efeito do uso de opióides sobre a função cognitiva entre diferentes grupos (Sjögren, Banning, 1989; Clemons, Regnard, Appleton, 1996; Kamboj et al., 2005). O outro estudo buscou verificar a função cognitiva de pacientes de acordo com diferentes esquemas de tratamento (Capuron, Ravaud, Dantzer, 2001). Em dois estudos não houve especificação do instrumento utilizado para avaliar o tempo de reação, embora haja informações detalhadas de seu funcionamento (Clemons, Regnard, Appleton, 1996; Capuron, Ravaud, Dantzer, 2001). Em um deles utilizou-se o Tempo de Reação Contínua (TRC) (Sjögren, Banning, 1989) e, em outro, o estado de alerta foi avaliado por um subteste do *Test of Everyday Attention* (TEA) (Kamboj, et al., 2005).

Em dois estudos, verificou-se que pacientes em uso de opióides apresentavam tempo de reação lentificado em relação aos controles saudáveis (Sjögren, Banning, 1989; Clemons, Regnard, Appleton, 1996). Quando se comparou o tempo de reação entre pacientes em uso de opióides (com câncer ou dor crônica), não foi encontrada diferença entre os grupos (Clemons, Regnard, Appleton, 1996; Kamboj et al., 2005).

Capuron et al. (2001) avaliaram os efeitos do tratamento com Interleucina 2 (IL-2) e Interferon alfa ($INF\alpha$), sozinhos ou combinados, em indivíduos com câncer de rim ou melanoma metastáticos. Os autores observaram que indivíduos tratados com $INF\alpha$ apresentaram tempo de reação prolongado logo no início do tratamento, especialmente quando as tarefas eram mais complexas. Este estudo mostrou ainda que tempo de reação, idade e intensidade dos sintomas estavam correlacionados (Capuron, Ravaut, Dantzer, 2001).

Quadro 3. Estudos sobre tempo de reação selecionados em pacientes com câncer avançado. São Paulo, 2014.

(continua)

Autor (ano)	Tipo/ Objetivo	Amostra (n)	Instrumento	Resultados
Sjögren, Banning (1989)	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal - Comparar tempo de reação e avaliação de dor e sedação entre pacientes em uso de opióides via oral e epidural. 	(1) 14 pacientes com câncer avançado em uso de opióides via oral e epidural (2) 20 controles saudáveis	Tempo de Reação Contínuo (TRC)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de diferença em sedação, dor e tempo de reação antes ou após o uso de opióides via epidural ($p>0,05$) - Pacientes em uso de analgesia epidural tiveram tempos de reação mais lentos no percentil 90 e no índice em relação aos controles saudáveis ($p=0,018$)
Clemons et al (1996)	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal - Estabelecer níveis de performance de diversos fatores que compõem o estado de alerta. 	(1) 16 voluntários saudáveis (2) 6 pacientes com câncer avançado sem tratamento com opióides (3) 7 pacientes com câncer em uso de doses estáveis e regulares de opióides	Não há especificação do teste utilizado	<ul style="list-style-type: none"> - Tempo de reação não apresentou diferença significativa entre grupos de pacientes, mas mostrou diferença entre pacientes e controles ($p=0,0001$).

(continuação)

Autor (ano)	Tipo/Objetivo	Amostra (n)	Instrumento	Resultados
Capuron et al (2001)	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal - Avaliar e caracterizar alterações cognitivas precoces induzidas por IL-2 e IFN-α no final da primeira semana de tratamento e investigar a evolução de tais alterações. 	<ul style="list-style-type: none"> (1) 17 pacientes com câncer de rim metastático tratado com IL-2 (2) 7 pacientes com câncer renal tratados com IL-2 + IFN α (3) 7 pacientes com câncer de rim tratados com doses baixas de IFN α (4) 16 pacientes com melanoma metastático tratados com altas doses de IFN α 	Não há especificação do teste utilizado	<ul style="list-style-type: none"> - IFN α prejudicou tempo de reação logo no início do tratamento, principalmente quando havia múltipla escolha. - O prejuízo foi mais notável com uso de IFN α EV, mas não foi aparente com IL-2 ou IL-2 + IFN α. - Houve correlação positiva entre tempo de reação e intensidade dos sintomas depressivos ($r=0,76$)
Kamboj et al (2005)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - Investigar efeitos agudos de morfina de liberação imediata sobre função cognitiva em paciente em uso crônico de opióides. 	<ul style="list-style-type: none"> (1) 12 pacientes com câncer em cuidados paliativos recebendo opióides (2) 2 pacientes com dor lombar crônica em uso de opióides 	<i>Elevator Counting</i> (do <i>Test of Everyday Attention</i> – TEA)	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença com significância estatística decorrentes do tratamento ($p>0,05$).

(conclusão)

Quadro 4. Estudos sobre tempo de reação em pacientes oncológicos em diversas fases da doença. São Paulo, 2014.

(continua)

Autor (ano)	Tipo/Objetivo	Amostra (n)	Instrumento	Resultados
Banning, Sjøgren (1990)	- Transversal - Investigar função cognitiva do uso de opióides a longo prazo e verificar se há correlação entre tempo de reação, sedação, dor e dose de opióides.	(1) 34 pacientes com câncer em uso de doses estáveis de opióides (2) 32 controles saudáveis	<i>Continuous Reaction Time</i> (CRT)	- Grupo opióide com maior tempo de reação em reação controles ($p < 0,05$). - Dose analgésica e sedação correlacionados ao tempo de reação [$r(s) = 0,374$, $p = 0,03$; $r(s) = 0,391$; $p = 0,02$, respectivamente] - <i>Performance status</i> e tempo de reação não estavam correlacionados nesta amostra
Banning et al (1992)	- Transversal - Comparar função cognitiva de pacientes com câncer em uso de analgesia de ação periférica isolada ou combinada com opióides.	(1) 16 pacientes com câncer em uso de opióides (2) 16 pacientes com câncer em uso de analgésicos de ação periférica	<i>Continuous Reaction Time</i> (CRT)	- Grupo opióide apresentou tempos de reação prolongados em todos os percentis e maior sedação ($p < 0,05$). - <i>Performance status</i> e tempo de reação não estavam correlacionados nesta amostra ($p > 0,05$).
Vainio et al (1995)	- Transversal - Investigar efeitos do uso contínuo de morfina sobre a habilidade de dirigir.	(1) 24 pacientes com câncer em uso de morfina (2) 25 pacientes com câncer, sem dor e tratamento regular para dor	Tempo de reação medido por programa de computador	- Ausência de diferenças significantes entre os grupos, embora pacientes em uso de morfina tendam a ter pior performance (lentidão, mais erros; $p < 0,05$) - Ausência de associação entre KPS, escolaridade e testes cognitivos.

Autor (ano)	Tipo/Objetivo	Amostra (n)	Instrumento	Resultados
Sjögren, et al (2000)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - Avaliar a influência do uso de opióides orais dor e <i>performance status</i> sobre função psicomotora e cognição em pacientes com câncer. 	<p>(1) 40 pacientes com câncer capazes de realizar as atividades diárias e de trabalho (KPS A) + sem dor + sem opióides</p> <p>(2) 19 pacientes com câncer incapazes de realizar atividade de trabalho (KPS B) + sem dor + sem opióides</p> <p>(3) 19 pacientes com câncer + KPS B + com dor + sem opióides</p> <p>(4) 31 pacientes com câncer + KPS B + dor + opióides</p> <p>(5) 21 pacientes com câncer + KPS B + sem dor + opióides</p> <p>(6) 40 indivíduos saudáveis.</p>	<i>Continuous Reaction Time</i> (CRT)	<ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos saudáveis e grupo 1 não apresentaram diferenças no tempo de reação e no desempenho em outros testes cognitivos ($p < 0,05$). - Grupo 1 apresentou tempo de reação mais rápido no percentil 90 em relação ao grupo 2; e ao grupo 5 ($p = 0,043$ e $p = 0,05$, respectivamente). - Grupo 1 apresentou tempo de reação mais rápido nos percentis 50 e 90 em relação ao grupo 4 ($p = 0,032$ e $p = 0,001$, respectivamente) - Houve correlação entre o desempenho nos testes cognitivos e sonolência no grupo 5 para todos os percentis ($p < 0,05$).
Kreukels et al (2005)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - Investigar processamento de informação de pacientes quimioterapia adjuvante 	<p>(1) 26 pacientes com câncer de mama tratados com esquema CMF (Ciclofosfamida + Metotrexate + 5-Fluoruracila)</p> <p>(2) 23 pacientes com câncer de mama sem quimioterapia</p>	<i>Experimental Response Time System</i> (ERTS)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes tratados com quimioterapia apresentaram tempos de reação prolongados ($p > 0,05$) - Prejuízo cognitivo correlacionado a fadiga, depressão e ansiedade

(continuação)

Autor (ano)	Tipo/ Objetivo	Amostra (n)	Instrumento	Resultados
Kreukels et al(2006)	- Transversal - Elucidar origem de deficits cognitivos durante o processamento de informações por medidas de atividade elétrica cerebral e testes de performance cognitiva.	(1) 17 pacientes com câncer de mama tratadas com quimioterapia de alta dose (2) 23 pacientes tratadas com quimioterapia de dose convencional (3) 39 pacientes controle	<i>Information Processing Task</i>	- Pacientes nos dois grupos de quimioterapia tiveram tempo de reação mais lento e maiores períodos de latência em relação aos controles em condições simples e complexas. No tempo de reação global, entretanto, não houve diferença entre os 3 grupos ($p>0,05$) - Não houve correlação entre medidas comportamentais e neuropsicológicas com queixas relacionadas à cognição.
Weis et al (2008)	- Longitudinal - Avaliar cognitivos a longo prazo, identificar fatores de risco para alterações, e interferência em atividades após quimioterapia adjuvante	(1) 90 mulheres com câncer de mama que receberam quimioterapia adjuvante	<i>Test Battery for Assessment of Attention (TAP)</i>	- Atenção sustentada apresentou maiores déficits seis meses após o tratamento - Em análise por cluster, indivíduos com déficit cognitivo classificado como relevantes houve diferença com significância estatística na atenção sustentada.
Piskorz et al (2011)	- Transversal - Avaliar impacto do status nutricional sobre função psicomotora e atividade funcional	(1) 29 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células bem nutridos (2) 31 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células mal nutridos	MRK-432	- Tempo de reação auditivo e visual prolongado em pacientes mal nutridos ($p>0,05$ e $p<0,05$, respectivamente).

(conclusão)

No Quadro 4, acima, nos oito estudos, a amostra era composta por indivíduos em diferentes estadios da doença (Banning, Sjøgren, Kaiser, 1992; Vainio et al., 1995; Kreukels et al., 2005, Kreukels et al., 2006, Piskorz et al., 2011; Banning, Sjøgren, 1990; Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009; Sjøgren et al., 2000). Em três estudos foi investigada a função cognitiva de indivíduos com câncer de mama (Kreukels et al., 2005, Kreukels et al., 2006; Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009) e nos demais os pacientes apresentavam tumor em sítios diversos (Sjøgren, Banning, 1989; Clemons Regnard, Appleton, 1996; Capuron, Ravaud, Dantzer, 2001; Kamboj et al., 2005; Banning, Sjøgren, Kaiser, 1992; Vainio, et al., 1995; Piskorz et al., 2011; Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009; Sjøgren et al., 2000). Dois estudos incluíram um grupo de controles saudáveis ou que não fazia uso de opióides (Banning, Sjøgren, 1990; Sjøgren et al., 2000).

Quatro estudos buscaram verificar a interferência do uso de opióides sobre o tempo de reação e outras funções cognitivas (Banning, Sjøgren, Kaiser, 1992; Vainio, et al., 1995; Banning, Sjøgren, 1990; Sjøgren et al., 2000), três avaliaram o impacto do tratamento sobre a função cognitiva (Kreukels et al., 2005, Kreukels et al., 2006; Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009) e um avaliou o impacto da nutrição sobre o tempo de reação (Piskorz et al., 2011).

Diferentes instrumentos foram utilizados para avaliar o tempo de reação dos participantes. Durante a leitura de dois artigos, não foi possível identificar qual foi o instrumento utilizado para avaliar esta função, indicando apenas que o tempo de reação foi avaliado (Vainio et al., 1995; Kreukels et al., 2006). Em outros três, foi utilizado o Tempo de Reação Contínua – TRC, instrumento que se pretende validar no presente estudo (Banning, Sjøgren Kaiser, 1992; Banning, Sjøgren, 1990; Sjøgren et al., 2000). Nos três trabalhos restantes, foram utilizados diferentes instrumentos: MRK-432 (Piskorz et al.,

2011), *Experimental Response Time System* – ERTS (Kreukels et al., 2005) e TAP (Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009).

Em seus estudos, Sjøgren & Banning (1989) e Banning & Sjøgren (1990) compararam os efeitos do uso de doses estáveis de opióides sobre o tempo de reação comparado ao de controles saudáveis. Em ambos os estudos, verificou-se que pacientes que utilizaram analgesia de ação central apresentaram tempos de reação prolongados em relação aos controles saudáveis. No primeiro estudo, verificou-se ainda que o tempo de reação não apresentou diferença com significância estatística quando se considerou a via de administração (oral ou epidural). No estudo de Banning & Sjøgren (1990), verificou-se ainda que o tempo de reação teve correlação positiva fraca com sedação e dose analgésica [$r_s=0,391$ ($p=0,02$); $r_s=0,342$ ($p<0,05$), respectivamente].

Quando se comparou pacientes em uso de opióides com grupo de pacientes em uso de analgesia periférica ou sem analgesia, observaram-se resultados contraditórios. Nos estudos de Banning, Sjøgren e Kaiser (1992) e Sjøgren (2000), verificou-se que existe diferença entre os dois grupos, sendo que aqueles que faziam uso de opióides apresentavam tempo de reação prolongado em relação aos grupos de comparação. Já nos estudos de Clemons et al. (1996), Vainio et al. (1995) e Kamboj et al. (2005), não houve diferença com significância estatística entre os grupos.

Um único estudo, dentre os selecionados, buscou verificar a influência do estado nutricional sobre a função cognitiva de pacientes com câncer de pulmão. Para isso, foram verificados dados antropométricos além de se verificar diferentes domínios da cognição, incluindo a avaliação do tempo de reação. Neste estudo, os 60 pacientes foram divididos em dois grupos: 31 faziam parte dos mal nutridos e 29 dos bem nutridos. Verificou-se que no teste que avaliou tempo de reação visual, houve diferença com significância estatística entre os dois grupos, sendo que os mal nutridos

apresentaram pior desempenho em relação aos bem nutridos. Quando se verificou o tempo de reação auditivo, houve a mesma tendência, embora não tenha apresentado significância estatística (Piskorz et al., 2011).

Três estudos buscaram verificar os efeitos do tratamento antineoplásico sobre a função cognitiva de mulheres com câncer de mama (Kreukels et al., 2005, Kreukels et al., 2006; Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009). No estudo de Kreukels et al. (2005), verificou-se que as pacientes que faziam tratamento com o esquema CMF apresentaram pior tempo de reação do que aquelas que não faziam quimioterapia, mas não houve diferença com significância estatística. Nos outros dois estudos, verificou-se que o tratamento teve impacto negativo sobre o tempo de reação e a atenção sustentada das mulheres com câncer de mama, quando comparados ao dos controles (Kreukels et al., 2006; Weis, Poppelreuter, Bartsch, 2009).

Os estudos de Banning, Sjøgren e Kaiser (1992) e Banning & Sjøgren (1990) verificaram ainda que a funcionalidade (avaliada pelo *Karnofsky Performance Status* – KPS) não teve correlação com tempo de reação. Entretanto, os autores sugerem cautela ao interpretar os resultados devido ao tamanho limitado da amostra.

Alguns dos estudos acima ainda verificaram correlação entre prejuízo no tempo de reação e variáveis sociodemográficas ou clínicas (Vainio et al., 1995; Kreukels et al., 2005; Sjøgren et al., 2000).

No estudo de Sjøgren et al. (2000), verificou-se que o tempo de reação apresentou correlação com sonolência, mas não com a funcionalidade (KPS), idade, sexo e sedação no grupo de pacientes com funcionalidade preservada para suas atividades de vida diária, sem dor, mas em uso de opióides. O estudo de Vainio et al. (1995)

também mostrou que não houve associação entre KPS, escolaridade e tempo de reação.

Capuron et al. (2001), verificaram que o tempo de reação apresentou correlação positiva com idade e intensidade dos sintomas depressivos, assim como no estudo de Kreukels et al. (2005). Neste trabalho, verificou-se ainda que déficits no tempo de reação também tinham correlação com fadiga, depressão e ansiedade.

Um instrumento bastante utilizado para avaliação do estado de alerta e tempo de reação em estudos com pacientes oncológicos é o Tempo de Reação Contínua – TRC (Continuous Reaction Time, CRT), por se tratar de um teste capaz de discriminar diferentes disfunções cerebrais, orgânicas ou induzidas farmacologicamente. Sofre pequena influência da idade, da inteligência e da escolaridade e o efeito do treino é mínimo (Elsass, 1985). Embora o TRC seja muitas vezes o instrumento de escolha para avaliação da atenção sustentada, há apenas um estudo que avaliou suas propriedades psicométricas em pacientes com encefalopatia hepática e outros danos cerebrais (doença não oncológica) e controles saudáveis (Elsass, 1985). Nenhum estudo testou suas propriedades psicométricas em pacientes oncológicos.

A insuficiente análise das propriedades de testes sobre tempo de reação em doentes com câncer metastático, em âmbito internacional, e a inexistência de tais dados em âmbito nacional justificam a elaboração deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Testar as propriedades psicométricas do Tempo de Reação Contínua – TRC (*Continuous Reaction Time*) para uso em doentes brasileiros com câncer metastático.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a validade convergente e divergente do TRC;

Testar a validade discriminante do TRC; e

Verificar a confiabilidade do TRC

3. HIPÓTESES

- a)** O TRC é capaz de discriminar doentes e controles (avaliação da validade discriminante);
- b)** O desempenho no TRC tem correlação positiva com dor, fadiga, ansiedade e depressão (avaliação da validade convergente);
- c)** O desempenho no TRC tem correlação negativa com sensação de descanso e desempenho no MEEM (avaliação da validade divergente); e
- d)** O desempenho no TRC se mantém estável (avaliação da confiabilidade).

4. MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, de caráter metodológico e de validação de instrumentos. Numa sub amostra houve dois cortes transversais, visando verificar a estabilidade do teste.

4.2 LOCAL E PERÍODO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados no período de outubro de 2010 a junho de 2012, no Ambulatório de Quimioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

4.3 AMOSTRA DO ESTUDO

A amostra foi composta por dois grupos, um deles formado por indivíduos com câncer em tratamento ambulatorial (n=178); e o outro, por indivíduos saudáveis, controles de pacientes (n=79).

No Quadro 5 encontram-se os critérios de inclusão e exclusão, dos diferentes grupos, para a participação no estudo.

Quadro 5. Critérios de Inclusão e Exclusão para participação de pacientes e controles no estudo. São Paulo, 2014.

	Pacientes	Controles
Critérios de Inclusão	Realizar tratamento* ambulatorial	Idade ≥ 18 anos < 65 anos
	Idade: 18 a 65 anos	
	Escolaridade ≥ 6 anos	Escolaridade ≥ 6 anos
	KPS $\geq 40\%$	
	Capacidade de comunicação e compreensão preservados	
Critérios de Exclusão	Apresentar problema de visão ou audição que impossibilitem a participação	Apresentar problema de visão ou audição que impossibilitem a participação
	Apresentar alterações motoras nos membros superiores	Ter diagnóstico de doença psiquiátrica ou neurológica ou HADS ≥ 8
		Ter ingerido álcool ou drogas ilícitas nas últimas 24h.
		Apresentar alterações motoras nos membros superiores
	Ter tumor ou metástase em sistema nervoso central	MEEM ≤ 26

*Em tratamento paliativo, consideraram-se os pacientes que faziam quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia ou recebiam Pamidronato ou Ácido Zoledrônico.

4.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Os pacientes foram selecionados por meio da análise do prontuário ambulatorial e eletrônico, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Aqueles que preenchiam os critérios eram contatados de dois a três dias antes da consulta ambulatorial, sendo dadas as informações sobre o estudo e feito o convite para a participação. Caso aceitassem fazer parte do estudo, pedia-se que os pacientes comparecessem no dia da consulta uma hora antes ou que permanecessem uma hora após seu término.

Já os controles eram captados na sala de espera do próprio hospital, enquanto aguardavam a consulta dos pacientes que estivessem acompanhando. A participação de um paciente não implicava na participação de seu acompanhante.

Os participantes eram convidados a irem para um local mais reservado para que se explicasse sobre o estudo. Após verificado se preenchiam os critérios para sua participação, as eventuais dúvidas eram esclarecidas e então era dado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias.

A coleta dos dados foi feita no próprio ambulatório de quimioterapia, em uma sala disponibilizada pela Instituição, a fim de proporcionar um ambiente calmo e privativo para a realização dos testes, com menos interrupções possível.

A coleta de dados, para controles e pacientes, poderia ocorrer uma ou duas vezes, com o objetivo de avaliar a estabilidade do teste. Assim que finalizada a primeira avaliação, os participantes eram convidados a participar novamente do estudo, em consulta posterior, e o intervalo para a segunda avaliação foi de três a sete dias.

4.5 VARIÁVEIS

- a) Variáveis Sociodemográficas: idade, sexo, data de nascimento, presença de companheiro, renda e escolaridade, coletadas por meio de entrevista.
- b) Variáveis Clínicas: sítio primário do tumor, presença e locais de metástases, estadiamento, *performance status*, sintomas (dor, alteração de sono, fadiga), IMC, tratamentos anteriores e atuais relacionados ao câncer, comorbidades e tratamentos associados, obtidas por entrevista e do prontuário.
- c) Variáveis Cognitivas: Tempo de reação em situação de atenção sustentada, avaliado pelo Tempo de Reação Contínua (TRC), orientação temporal, espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação de palavras, linguagem, capacidade visual construtiva avaliados pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).

4.6 INSTRUMENTOS

Para a avaliação cognitiva, foram aplicados dois testes neuropsicológicos nos participantes, o Tempo de Reação Contínua - TRC (*Continuous Reaction Time - CRT*) e o Mini Exame do Estado Mental – MEEM (*Mini-Mental State Examination - MMSE*).

4.6.1 Tempo de reação contínua (TRC)

Este instrumento avalia o estado de alerta do indivíduo, verificando sua habilidade de responder prontamente a estímulos sonoros emitidos de modo aleatório em longos períodos de tempo. No presente estudo, utilizou-se o software de computador EKHO[®], programa desenvolvido pela empresa dinamarquesa Bitmatic. O programa dispara até 150

sinais auditivos em intervalos aleatórios por um período de 10 minutos. O indivíduo deve ser orientado a pressionar o botão de um controle assim que ouvir o som, com o polegar de sua mão dominante. O computador registra o intervalo entre o estímulo sonoro e a ativação do botão. Caso a resposta demore mais de 2 segundos, ela será registrada como “sem resposta”. Os escores são dados por meio de percentis, sendo que o 10º percentil representa os valores mais rápidos e o 90º, os valores mais lentos (Sjögren et al., 2000). No presente estudo, ainda foi permitido que os indivíduos pudessem ter um pré-teste com 15 sinais auditivos, com o objetivo de verificar se o indivíduo compreendeu o que era esperado na tarefa. Posteriormente, o teste foi aplicado com 100 sinais auditivos distribuídos aleatoriamente em 10 minutos.

Apesar de bastante utilizado para avaliar o tempo de reação em pesquisas internacionais, não foram localizados estudos nacionais que avaliem suas propriedades psicométricas. Tal fato chama atenção, já que tem sido amplamente utilizado na clínica e em estudos como meio de avaliação desta função cognitiva, sem saber, de fato, se o TRC é válido.

De acordo com recomendações dos desenvolvedores do programa e das referências da literatura, considera-se que o desempenho é adequado quando os valores para o 10º Percentil são menores que 165 ms; para o 50º Percentil, menores que 195 ms, e para o 90º Percentil menores que 250 ms (Elsass, 1985; Kurita et al., 2012).

4.6.2 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Trata-se de um instrumento utilizado para detectar alterações cognitivas na evolução da doença e para verificar a resposta aos tratamentos realizados. Ele é composto por questões agrupadas em sete dimensões: orientação temporal e espacial, memória imediata,

atenção, cálculo, evocação de palavras, linguagem e capacidade visual construtiva (Folstein, Folstein, McHugh, 1955).

Este instrumento foi validado e adaptado culturalmente para a população brasileira, tendo sido propostas algumas mudanças em seus itens. Como o desempenho varia de acordo com a escolaridade, foram propostos pontos de corte para diferentes faixas para identificar comprometimento cognitivo (Folstein, Folstein, McHugh, 1955; Nitrini, 2003). No presente estudo, o ponto de corte adotado foi de 26 pontos, o correspondente ao de indivíduos com escolaridade entre 5 a 8 anos.

Além da avaliação cognitiva, foram avaliados sintomas que poderiam interferir nas funções cognitivas: dor, sono, fadiga, desempenho funcional e ansiedade e depressão.

4.6.3 Avaliação da dor

Esta variável foi avaliada por meio de duas perguntas: sobre a presença de dor no momento da coleta (Sim / Não); e sobre a intensidade de sua dor de zero a dez (0 – sem dor; 10 – pior dor imaginável). Esta última questão é uma subescala do Inventário Breve de Dor (IBD), validado e adaptado à população brasileira (Ferreira et al., 2011).

4.6.4 Avaliação do sono

O sono foi avaliado por meio de três perguntas: sobre a quantidade de horas de sono na última noite; sobre a sensação de descanso ao acordar (sim / não) e a mensuração desta sensação, de zero a dez (0 - nada descansado; 10 - completamente descansado). Este modo de mensuração foi adaptado a partir de uma das questões do Inventário Breve de Dor (IBD).

4.6.5 Avaliação da fadiga

A Fadiga foi avaliada por meio do Pictograma de Fadiga, que é composto por duas perguntas. A primeira avalia o quanto o indivíduo se sentiu cansado na última semana (1- nada cansado, 2 – um pouquinho cansado, 3 – moderadamente cansado, 4 – muito cansado, 5 – extremamente cansado). Já a segunda avalia o quanto a sensação de cansaço impediu as atividades habituais (1- consegue fazer tudo que habitualmente faz, 2- consegue fazer quase tudo que habitualmente faz, 3- consegue fazer algumas das coisas que habitualmente faz, 4- só faz o que tem que fazer, 5- consegue fazer muito pouco). Este instrumento foi validado no Brasil para pacientes com câncer e se mostrou bastante útil para avaliação da fadiga nesta população (Mota, Pimenta, Fitch, 2009). Apenas dados referentes à presença e magnitude da fadiga foram utilizados, por poderem estar relacionados ao prejuízo cognitivo.

4.6.6 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Trata-se de um instrumento de auto-relato para ansiedade e depressão na semana anterior à avaliação. Apresenta 14 questões com quatro alternativas (com valor de 0 a 3) em que o indivíduo deve escolher aquela que mais se aproxima da maneira como se sente. É subdividido em duas escalas com sete itens cada, sendo uma para ansiedade e outra para depressão (Botega et al., 1995; Castro et al., 2006). Indivíduos com pontuação < 8 não apresentam ansiedade ou depressão, escores ≥ 8 indicavam possível ansiedade ou depressão (Castro et al., 2006)³⁶.

Esta escala foi validada para uso na população brasileira. Em estudo que validou o HADS para pacientes com dor crônica, verificou-se que esta escala apresenta uma boa sensibilidade para avaliar os

sintomas de ansiedade e depressão, mas sua especificidade não era boa para diagnosticar estes sintomas (Castro et al., 2006).

4.6.7 Avaliação da funcionalidade

A funcionalidade foi avaliada por meio da Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status – KPS*), que verifica a capacidade do indivíduo de realizar suas atividades diárias e o grau de dependência de um cuidador ou de serviços de saúde. O escore varia de 10 a 100%, sendo que quanto mais alto o KPS, melhor a funcionalidade do indivíduo (Karnofsky, Burchenal, 1949) (Quadro 6).

Quadro 6. Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky.

Escore (%)	Capacidade Funcional
100	Normal, nenhuma queixa, sem evidência da doença.
90	Capaz de levar atividade normal; sinais ou sintomas mínimos da doença.
80	Realiza atividades normais com esforço. Alguns sinais ou sintomas da doença.
70	Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de realizar atividades normais ou exercer trabalho ativo.
60	Requer assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas necessidades.
50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
40	Incapaz; Requer cuidados especiais e assistência.
30	Muito Incapaz; hospitalização é indicada, embora morte não seja iminente.
20	Hospitalização é necessária, muito doente, tratamento ativo necessário.
10	Moribundo, processos letais progredindo rapidamente.

No Quadro 7 encontram-se as categorizações e pontos de corte dos sintomas de acordo com a sua intensidade.

Quadro 7. Categorização das variáveis e pontos de corte dos sintomas.

Variáveis	Categorias/ Pontos de Corte
Sociodemográficas	
Idade	18 a 30 anos
	45 a 65 anos
Escolaridade	6 a 8 anos
	≥ 12 anos
Clínicas	
Dor	Leve: 1 a 3
	Intensa: 7 a 10
Sono	Leve: 1 a 3
	Intensa: 7 a 10
Fadiga (Pictograma de Fadiga A)	Leve: 1 a 2
	Intensa: 4 a 5
Ansiedade	Leve: 9 a 12
	Intensa: ≥13
Depressão	Leve: 9 a 12
	Intensa: ≥13
IMC	Baixo Peso: < 18,5
	Normal 18,5 - 24,9
	Sobrepeso: 25,0 - 29,9
	Obesidade: > 30
KPS	Preservado: 80-100%
	Prejuízo Grave: 40-50%
Cognitivas	
TRC - 10º Percentil	Prejuízo: > 165 s
TRC - 50º Percentil	Prejuízo: > 195 s
TRC - 90º Percentil	Prejuízo: > 250 s
MEEM	Prejuízo: ≤ 26 pontos (0-30)

4.7 TESTAGEM DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DO TEMPO DE REAÇÃO CONTÍNUA (TRC).

O Tempo de Reação Contínua (TRC) é um instrumento discriminativo e avaliativo, ou seja, permite identificar indivíduos que apresentam alterações relacionadas ao estado de alerta e à

responsividade a estímulos externos daqueles que não têm. Detectada a presença da alteração, ainda é possível identificar a magnitude desta alteração (Mota, Pimenta, 2007).

Para este processo de validação, o instrumento foi submetido a alguns testes (descritos abaixo) com o objetivo de verificar suas propriedades psicométricas. Deste modo, busca-se verificar se o TRC é capaz de detectar e medir as alterações que se ele se propõe a medir, ou seja, se é capaz de detectar se existe alteração no estado de alerta e na resposta a estímulos e o quão alterada está a função.

A validação deste instrumento envolveu a avaliação e o teste das seguintes propriedades:

4.7.1 Validade

Trata-se de uma propriedade indispensável de um instrumento. Por meio de sua avaliação, é possível saber se ele é capaz de medir o fenômeno que se propôs a medir (Mota, Pimenta, 2007; Pasquali, 2009).

Neste estudo, buscou verificar a validade discriminante pela comparação entre dois grupos, em que se supõe uma diferença na presença ou na intensidade do processo em estudo. Assim, os desempenhos de pacientes e controles saudáveis no Tempo de Reação Contínua (TRC) foram comparados com o objetivo de verificar se o instrumento é capaz de identificar corretamente alterações no tempo de reação em indivíduos que as apresente (sensibilidade) ou não (especificidade) (Mota, Pimenta, 2007).

A validade convergente foi observada quando houve correlação positiva entre o domínio avaliado pelo instrumento e outras variáveis relacionadas a ele (Mota, Pimenta, 2007; Pasquali, 2009). Para

avaliar este domínio, foi verificada a correlação entre o desempenho no TRC e dor, fadiga, ansiedade, depressão.

A validade divergente, por sua vez, foi verificada quando houve uma correlação negativa ou ausência de correlação entre o construto e as demais variáveis (Mota, Pimenta, 2007; Pasquali, 2009). No presente estudo, avaliou-se a correlação entre TRC e a sensação de descanso, o desempenho no MEEM.

Foram realizados testes para verificar a associação entre os extremos de sintomas (leves / intensos) e o desempenho no TRC, seguindo os pontos de corte mostrados no Quadro 7.

4.7.2 Confiabilidade

Refere-se à consistência, exatidão e estabilidade do instrumento. Trata-se da propriedade que garante que o instrumento mede o fenômeno a que se propõe, de forma reproduzível. Ela engloba a consistência interna, obtida por uma única aplicação do instrumento por meio da correlação do resultado de um item e o resultado dos demais (Mota, Pimenta, 2007; Pasquali, 2009).

A estabilidade e reprodutibilidade foram avaliadas por meio do teste-reteste, com a análise do desempenho do indivíduo em dois momentos diferentes, esperando-se que o fenômeno não tenha sido alterado e o resultado do instrumento mantido (Mota, Pimenta, 2007; Pasquali, 2009).

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram inseridos em banco de dados no Excel[®] e, posteriormente, analisados pelo programa estatístico SPSS[®] v.

15.0. Em todas as análises, adotou-se o nível de significância de 5%.

Realizaram-se análises descritiva e inferenciais para pacientes e controles. Os dados estão apresentados em tabelas e gráficos.

As análises descritivas visaram caracterizar as variáveis sociodemográficas, clínicas e dos testes cognitivos, sendo apresentadas por meio de frequências (números absolutos e porcentagens) e de medidas de tendência central (média, desvio padrão, mediana e variação).

Para a comparação de variáveis sociodemográficas e clínicas entre doentes e controles, utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson.

As análises inferenciais visaram testar a validade e a confiabilidade do TRC. Para testar a validade convergente, comparou-se o escore dos percentis do TRC à intensidade de dor, fadiga, ansiedade, depressão e IMC, por meio da análise de covariância (ANCOVA[®]). As variáveis sexo, idade e escolaridade foram controladas, já que se mostraram diferentes nos grupos ($p < 0,05$).

No teste da validade divergente, comparou-se os escores dos percentis do TRC à sensação de descanso e aos escores do MEEM por meio do ANCOVA[®]. Neste caso também houve controle das variáveis sexo, idade e escolaridade.

A análise de variância (ANOVA[®]) foi utilizada para testar a variável discriminante, isto é, para verificar se o teste era capaz de discriminar pacientes de controles saudáveis. Para testar a confiabilidade do TRC, utilizou-se o ANOVA[®] para medidas repetidas.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (processo nº 955/2010 – Anexo A) e pelo comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (processo nº 078/2010 - Anexo B)

Os indivíduos que consentiram em participar deste estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, elaborados conforme os padrões da instituição (Apêndice A).

5. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo estão apresentados em quatro partes: a primeira, relativa às características sociodemográficas e clínicas dos doentes e saudáveis; a segunda, sobre o desempenho de doentes e saudáveis nos testes cognitivos; a terceira, refere-se aos testes de validade do TRC e a quarta, ao teste de confiabilidade do TRC.

5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA DE DOENTES E SAUDÁVEIS

Um total de 257 indivíduos participou do estudo (178 pacientes e 79 controles). O reteste teve percentual de 21,9% para pacientes (n=39) e de 12,7% para controles (n=10). As razões de para não terem participado do reteste foram: questões financeiras e de saúde, impossibilitando o retorno no período estabelecido (3-7 dias)

A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (57,3%) e quase dois terços (62,5%) tinham companheiro no momento da coleta. A idade média dos pacientes foi de 50,5 anos (DP=9,9) e eles tinham uma escolaridade média de 11,3 anos (DP=3,4). A renda familiar mensal média foi de R\$ 3427,53 (DP=3856,05); (US\$1655,81; DP = 1862,82) (Receita Federal, 2012)

No que diz respeito aos controles, a maioria também era do sexo feminino (78,5%) e 62,3% tinham companheiro. A média de idade foi de 41,5 anos (DP=13,3) e tinham escolaridade média de 12,8 anos (DP=3,2). A renda familiar mensal média foi de R\$3837,9 (DP= 2910,60); (US\$ 1854,05; DP = 1406,08) (Receita Federal, 2012).

Os grupos se mostraram estatisticamente diferentes quanto a sexo, idade e escolaridade ($p<0,05$) e não diferiram na renda familiar mensal e situação marital.

A diferença na escolaridade foi pequena, de aproximadamente de 1 ano e 5 meses, a favor dos controles, o que os mantém na mesmo nível de escolarização (ensino médio completo). Entre doentes e saudáveis houve o predomínio de mulheres, mas entre os controles a porcentagem foi maior. A mediana da idade dos pacientes foi 12 anos superior à dos controles, mas ambas situam-se na faixa de idade de adultos jovens (52 anos para doentes e 40 anos para controles).

Os dados acima podem ser vistos na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1. Caracterização das amostras de acordo com as variáveis sociodemográficas. São Paulo, 2011-2012.

Variáveis	Pacientes	Controles	valor de p
	n (%)	n (%)	
Sexo*			
Feminino	102 (57,3)	62 (85,0)	0,001
Masculino	76 (42,7)	17 (15,0)	
Total	178 (100)	79(100)	
Idade**			
Média (DP);	50,5 (9,9);	41,5 (13,3);	< 0,001
Mediana (Máx-Mín)	52,0 (23 - 65)	40,0 (18 - 65)	
Total	178 (100)	79 (100)	
Situação Marital*			
Com companheiro	110 (62,5)	48 (67,0)	0,54
Sem companheiro	66 (37,5)	29 (33,0)	
Total	176 (100)	77 (100)	
Escolaridade (anos)**			
Total	178 (100)	79 (100)	<0,001
Média (DP);	11,3 (3,4);	12,8 (3,2);	
Mediana (Máx-Mín)	11 (6 - 29)	11 (7 - 27)	
Renda Familiar Mensal (R\$)**			
Média (DP);	3427,5 (3856,0);	3837,9 (2910,6);	0,375
Mediana (Máx-Mín)	2250,0 (0-30000,0)	3000,0 (540,0 - 16000,0)	
Total	174 (100)	186 (100)	

*Qui-quadrado de Pearson; **Teste T

Analisando a Tabela 2, nota-se que os grupos não diferiram quanto à presença e intensidade de dor, sensação de descanso ao acordar, presença e magnitude da fadiga, mas diferiram quanto à ansiedade e depressão.

Quanto às características clínicas, aproximadamente um quarto (23,6%) dos pacientes apresentava dor no momento da coleta e teve um escore médio de 1,0 (DP = 2,2), correspondendo à intensidade leve. Considerando-se os controles, 17,7% referiram dor, cuja média foi de 0,7 (DP = 1,7). Os grupos não apresentaram diferença com significância estatística quando se considerou a presença de dor ($p=0,329$), ou intensidade de dor ($p=0,238$).

A maioria dos pacientes (73%) sentiu-se descansado ao acordar e 63,3% dos controles referiram sensação de descanso. Para os pacientes, a sensação de descanso média foi de 7,0 (DP=2,0) e para os controles, de 6,7 (DP=1,8) ($p=0,375$).

Quanto à presença de fadiga na última semana, a maioria dos pacientes e controles apresentou cansaço de leve a moderado (70,8% e 77,2%, respectivamente) e não tiveram diferença com significância estatística ($p=0,113$).

O ponto de corte para presença de ansiedade e depressão foi > 8 . Aqueles com pontuação superior a 8 nas subescalas foram considerados ansiosos e deprimidos. A média de escore de ansiedade dos pacientes foi de 6,6 (DP=4,2), e dos controles, 5,13 (DP=1,9). Em relação à depressão, o escore médio foi 5,7 (DP=3,8) para pacientes e 3,9 (DP=2,1) para controles.

Embora se tenha observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos para ansiedade e depressão, ressalta-se que a média e mediana de escores das duas variáveis estavam abaixo do ponto de corte, conforme Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização das amostras de acordo com variáveis clínicas. São Paulo, 2011-2012.

Variável	Paciente n (%)	Controles n (%)	valor de p
Dor			
Sim	42 (23,6)	14 (17,7)	0,329
Não	136 (76,4)	65 (82,3)	
Total	178 (100)	79 (100)	
Intensidade da Dor			
Total	178 (100)	79 (100)	0,238
Média (DP)	1,1 (2,2)	0,7 (1,7)	
Mediana (mín-máx)	0 (0-10)	0 (0-8)	
Sensação de descanso			
Sim	160 (73,0)	50 (63,3)	0,140
Não	48 (27,0)	29 (36,7)	
Total	178 (100)	190 (100)	
média (DP);	7,0 (2,0);	6,3 (2,0);	
mediana (mín-máx)	7,0 (0-10)	7,0 (2-10)	
Pictograma de Fadiga A			
Nada cansado	15 (8,4)	11 (13,9)	0,113
Um pouquinho cansado	63 (35,4)	34 (43,0)	
Moderadamente cansado	63 (35,4)	27 (34,2)	
Muito cansado	31 (17,4)	5 (6,3)	
Extremamente cansado	6 (3,4)	2 (2,5)	
Total	178 (100)	79 (100)	
Ansiedade			
média (DP)	6,6 (4,2)	6,2 (1,9)	0,003
mediana (mín-máx)	6,0 (0-20)	5,0 (0-8)	
Total	178 (100)	79 (100)	
Depressão			
média (DP);	5,7 (3,8);	3,9 (2,1);	0,001
mediana (mín-máx)	5,0 (0-18)	4,0 (0-8)	
Total	178 (100)	79 (100)	

*Qui-quadrado de Pearson

Os doentes foram caracterizados quanto à doença (Tabela 3). O câncer mais frequente foi o colorretal, representando quase 40% dos casos, seguido pelo câncer de mama, 22,5% da amostra. Os demais sítios - fígado, pâncreas, esôfago, ovário, hematológico, entre outros, apresentaram distribuição pequena. Em apenas dois indivíduos (1,1%) desconhecia-se o sítio primário.

A maior parte dos pacientes (66,8%) tinha somente um local de metástase e apenas um indivíduo (0,6%) tinha 5 metástases. Os locais mais comuns foram fígado (32,6%), pulmão (15,7%) e ossos (14,6%). Para 5,8% dos doentes, não havia descrição de local de metástase.

A maioria dos pacientes (92,7%) realizava quimioterapia e 3,4% não realizava tratamento algum. Apenas dois pacientes (2,2%) eram submetidos à radioterapia concomitante à quimioterapia e 1,1% fazia quimioterapia e hormonioterapia.

Quanto à funcionalidade, a maioria (95%) era capaz de realizar suas atividades habituais sem auxílio, embora com algum esforço. Apenas 1% requeria auxílio para realizar a maioria de suas atividades diárias, além de necessitarem de cuidados médicos frequentes.

Tabela 3. Caracterização da amostra de acordo com a doença e o tratamento. São Paulo, 2011-2012.

Variáveis	n	%
Funcionalidade - KPS* (n=177)		
80% - 100%	168	95,0
60% - 70%	7	4,0
40% - 50%	2	1,0
IMC (n=179)		
média (DP); mediana (máx - mín)	24,6 (5,6); 24,4 (12,5 - 43,3)	
Sítio Primário (n=178)		
Colorretal	69	38,8
Mama	40	22,5
Estômago	12	6,7
Pulmão	9	5,1
Pâncreas	8	4,5
Ovário	7	3,9
Outros	31	17,4
Desconhecido	2	1,1
Números de locais de metástase (n=178)		
1	119	66,8
2	41	23,0
3	13	7,3
4	4	2,3
5	1	0,6
Local de Metástase (n=178)		
Fígado	58	32,6
Pulmão	28	15,7
Ósseo	26	14,6
Peritônio	13	7,3
Outros	41	23,0
Não descrito	12	6,8
Tratamento (n=178)		
Quimioterapia	165	92,7
Hormonioterapia	4	2,2
Quimioterapia + Radioterapia	2	2,2
Quimioterapia + Hormonioterapia	1	1,1
Sem Tratamento	6	3,4
Uso de Psicotrópicos (n=172)		
Sim		
Opióides	47	27,3
Outros psicotrópicos**	19	11,0
Não	106	61,7

*KPS = *Karnofsky Performance Status* **Barbitúricos, Benzodiazepínicos, anticonvulsivantes

5.2 DESEMPENHO COGNITIVO - TRC E MEEM

Para a avaliação cognitiva, foram aplicados dois testes: o Tempo de Reação Contínua (TRC), que se deseja validar no presente estudo, e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), como medida de validade divergente.

Como pode ser observado na Tabela 4, em qualquer percentil, não houve diferença entre os grupos, embora os pacientes tenham apresentado desempenho cerca de 10% inferior ao dos controles. O índice, medida utilizada para diferenciar encefalopatias orgânicas de outras injúrias, não foi utilizado por não representar medida de interesse neste trabalho.

Tabela 4. Desempenho dos participantes nos testes cognitivos. São Paulo, 2011-2012.

Variável	Paciente	Controles	Valor de p^*
Tempo de Reação Contínuo	(n = 173)	(n = 78)	
Percentil 10			
Média (DP);	192,31 (100,11);	178,94 (46,86);	0,262
Mediana (mín - máx)	166,00 (17-698)	167,50 (127-456)	
Percentil 50			
Média (DP);	250,61 (145,46);	227,51 (79,00);	0,189
Mediana (mín - máx)	204,00 (55-970)	211,50 (152-758)	
Percentil 90			
Média (DP);	352,69 (198,70);	312,01 (116,8);	0,094
Mediana (mín - máx)	289,00 (92-1195)	288 (186-999)	
Mini Exame do Estado Mental	(n = 178)	(n = 79)	
Média (DP);	27,3 (2,0);	28,4 (1,0);	<0,001
Mediana (mín - máx)	28,0 (21-30)	28,0 (27-30)	

*Análise de Covariância

A Figura 1 mostra que não houve diferença entre os grupos, mas o grupo de doentes teve maior variabilidade no desempenho.

Figura 1 – Desempenho de pacientes e controles no Tempo de Reação Contínua (TRC) de acordo com percentis 10, 50 e 90. São Paulo, 2011-2012.

No MEEM, pacientes e controles tiveram escores médios semelhantes, correspondentes à função cognitiva normal [27,3 (DP=2,0); 28,4 (DP=1,0), respectivamente] (Tabela 4). Quando considerados os desempenhos nos subtestes, verificou-se que os grupos apresentaram diferenças com significância estatística no cálculo e na evocação de palavras ($p < 0,05$).

O desempenho dos indivíduos de acordo com cada sub item do MEEM está apresentado na Tabela 5 e Figura 2. As comparações devem ser feitas entre pacientes e controles, por sub item, e os escores de cada item (MEEM 1 a 8) não devem ser comparados entre si, já que as pontuações diferem.

Tabela 5 – Desempenho e comparação de pacientes e controles por sub item no Mini-Exame do Estado Mental. São Paulo, 2011-2012.

Sub item MEEM	Paciente (n=173)		Controles (n=79)		Valor de p
	Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	
MEEM 1 - Orientação					
Temporal	4,92 (0,26)	5,00	4,92 (0,27)	5,00	0,93
MEEM 2 - Orientação					
Espacial	4,97 (0,21)	5,00	4,99 (0,11)	5,00	0,45
MEEM 3 - Memória					
Imediata	3,00 (0,18)	3,00	2,99 (0,11)	3,00	0,68
MEEM 4 – Cálculo	3,65(1,49)	4,00	4,21 (0,88)	4,00	0,02
MEEM 5 - Evocação de					
Palavras	1,95 (0,80)	2,00	2,40 (0,69)	3,00	0,00
MEEM 6 - Nomeação	1,99 (0,10)	2,00	1,99 (0,11)	2,00	0,92
MEEM 7 - Repetição	0,98 (0,15)	1,00	0,99 (0,11)	1,00	0,60
MEEM 8 - Comando	2,97 (0,21)	3,00	2,95 (0,22)	3,00	0,37
MEEM 9 – Leitura	0,98 (0,15)	1,00	1,00 (0,00)	1,00	0,13
MEEM 10 – Frase	0,98 (0,13)	1,00	0,99 (0,11)	1,00	0,80
MEEM 11 - Cópia do					
Desenho	0,90 (0,30)	1,00	0,96 (0,19)	1,00	0,07

*Análise de Covariância

Figura 2. Desempenho de pacientes e controles por sub item no Mini-Exame do Estado Mental. São Paulo, 2011-2012.

Com base nos valores no desempenho cognitivo observados no TRC e no MEEM e nos pontos de corte utilizados para indicar presença ou ausência de prejuízo das funções cognitivas, foram verificadas as prevalências de alterações no Tempo de Reação de pacientes e controles e no MEEM de pacientes.

Visando ampliar a compreensão do desempenho no TRC de doentes e saudáveis, optamos por adotar pontos de corte. Os dados relativos à prevalência de alterações nos dois testes, bem como os pontos de corte utilizados, são mostrados na Tabela 6, abaixo.

Tabela 6. Prevalência de alterações cognitivas entre pacientes e controles no TRC e no MEEM. São Paulo, 2011-2012.

Teste Cognitivo	Ponto de corte (má função cognitiva)*	Pacientes	Controles	Valor de p**
TRC				
10º Percentil	>165 ms	41,00%	42,30%	0,850
TRC				
50º Percentil	>195 ms	57,20%	66,70%	0,157
TRC				
90º Percentil	>250 ms	65,30%	73,10%	0,224
MEEM	<26	17,40%	--	--

* Pontos de corte propostos por Elsass, 1985, **Qui-quadrado de Pearson

Para os valores mais rápidos do Tempo de Reação (10º Percentil), a prevalência de alterações foi de 41% para pacientes e de 42,3% para controles

No valores mais lentos, correspondentes ao 90º Percentil, a prevalência de prejuízo foi maior tanto entre pacientes quanto controles (65,3% e 73,1%, respectivamente). Não foi observada diferença com significância estatística entre os grupos. No que diz respeito ao Mini Exame do Estado Mental, a prevalência de alterações foi de 17,4% entre os pacientes.

5.3 TESTES DE VALIDADE DO TEMPO DE REAÇÃO CONTÍNUA

A seguir estão apresentadas as análises que visaram estabelecer a validade discriminante, convergente e divergente do TRC.

Levando-se em conta a diferença entre os grupos (Tabela 1), a análise de covariância (ANCOVA[®]) foi feita controlando-se idade, sexo e escolaridade, variáveis que poderiam interferir no desempenho.

5.3.1 Validade Discriminante

Comparou-se o desempenho de pacientes e controles no TRC por meio dos percentis utilizando-se a análise de variância simples (ANOVA[®]), que pode ser verificado na Tabela 7.

Embora o desempenho médio e a mediana dos pacientes tenham sido pior que o dos controles, a análise de variância não mostrou diferença com significância estatística entre os grupos.

Tabela 7. Comparação do desempenho de pacientes e controles no TRC. São Paulo, 2011-2012.

TRC	Paciente	Controles	Valor de p*
10º percentil			
Média (DP)	192,31 (100,13)	178,94 (46,86)	0,262
Mediana (máx-min)	166,00 (17-698)	167,50 (127-456)	
50º percentil			
Média (DP)	250,61 (145,46)	227,51 (79,00)	0,189
Mediana (máx-mín)	204,00 (55-970)	211,5 (152-758)	
90º percentil			
Média (DP)	352,69 (198,70)	312,01 (116,80)	0,094
Mediana (máx-mín)	289,00 (92-1165)	288,00 (186-999)	

*Análise de covariância

5.3.2 Validade Convergente e Divergente

Para testar as validades convergente e divergente, verificou-se a correlação entre o desempenho dos participantes no TRC, com intensidade da dor, sensação de descanso, fadiga (Pictograma de Fadiga A), ansiedade, depressão, o escore total no Mini Exame do Estado Mental, idade e escolaridade.

Para as variáveis intensidade da dor, ansiedade, depressão e fadiga, esperava-se que aqueles que tivessem sintomas mais intensos e maior tivessem pior desempenho no TRC e, portanto, uma média maior. Tais variáveis serviram como medidas para testar a validade convergente. Quanto à sensação de descanso e ao Mini Exame do Estado Mental e à escolaridade, esperava-se que os indivíduos mais descansados, que tiveram melhor desempenho no MEEM e com maior escolaridade tivessem *performance* melhor no TRC e, portanto, médias menores. Estas variáveis foram utilizadas para testar a validade divergente.

Os resultados dos testes de correlação entre TRC e sintomas podem ser vistos na Tabela 8.

Tabela 8. Correlação entre o desempenho no TRC, variáveis clínicas e escore total do MEEM. São Paulo, 2011-2012.

Variável	TRC – 10º Percentil (n=251)	TRC – 50º Percentil (n=251)	TRC – 90º Percentil (n=251)
Intensidade de dor*	r=0,02 p=0,79	r=0,05 P=0,39	r=0,07 p=0,26
Sensação de Descanso*	r= -0,09 p= 0,14	r=-0,10 p= 0,13	r=-0,07 p= 0,29
Fadiga (Pictograma A)*	r=0,06 p=0,34	r=0,07 p=0,24	r= 0,10 p=0,12
Ansiedade*	r=0,06 p= 0,30	r= 0,10 p=0,12	r=0,13 p=0,04
Depressão*	r=0,12 p=0,05	r=0,16 p=0,01	r=0,16 p=0,01
MEEM**	r=-0,22 p=0,00	r= -0,24 p=0,00	r=-0,25 p=0,00

*Correlação de Spearman; **Correlação de Pearson

Houve, como esperado, correlação positiva entre ansiedade e valores mais lentos do TRC (percentil 90), ($r=0,13$; $p=0,04$). Observou-se ainda correlação positiva fraca entre os percentis do TRC e depressão ($0,12 \leq r \leq 0,16$; $p < 0,05$), e correlação negativa fraca entre os escores do MEEM e o desempenho no TRC ($-0,25 \leq r \leq -0,22$; $p = 0,00$). Não se verificou correlação entre o desempenho no TRC e intensidade da dor, sensação de descanso e fadiga.

Visando aprofundar a análise de validade convergente e divergente, optamos por comparar o desempenho no TRC de indivíduos com extremos de sintomas (leves e intensos), conforme Tabela 10.

Dor e sensação de descanso foram consideradas leves quando pontuadas de 1 a 3 (em escala de 0 a 10); intensidade da fadiga foi leve quando o escore variava de 1 a 2 (em escala de 1 a 5); ansiedade e depressão eram leves quando pontuadas de 9 a 12 (em escala de 7 a 21). Dor e sensação de descanso eram intensas quando tinham magnitude de 7 a 10 (em escala de 0 a 10); intensidade da fadiga intensos quando pontuados de 4 a 5 (em escala de 1 a 5); e ansiedade e depressão leves quando a pontuação estava entre 8-12 e intensas quando ≥ 13 (escala de 0 a 21). Indivíduos com sintomas de intensidade moderada foram excluídos nesta análise.

A caracterização dos subgrupos de pacientes e controles com sintomas leves e intensos encontra-se na Tabela 9. Observa-se que pequena parcela de pacientes e acompanhantes apresentou sintomas intensos.

Tabela 9. Medidas de tendência central para extremos de sintomas. São Paulo 2011-2012.

Variáveis	Pacientes			Controles		
	n	média	mediana	n	média	mediana
Dor						
Leve (1-3)	16	2,2	2,0	4	2,5	3,0
Intensa (7-10)	6	8,3	8,0	1	8,0	8,0
Sensação de descanso						
Leve (1-3)	9	2,3	3,0	2	2,5	2,5
Intensa (7-10)	113	8,2	8,0	47	8,0	8,0
Fadiga (Pictograma de Fadiga A)						
Leve (1-2)	77	1,8	2,0	44	1,7	2,0
Intensa (4-5)	34	4,2	4,0	7	4,2	4,0
Ansiedade						
Leve (<13)	161	5,7	6,0	-	-	-
Intensa (≥13)	17	15,2	15,0	-	-	-
Depressão						
Leve (< 13)	173	5,4	5,0	-	-	-
Intensa (≥13)	5	15,2	6,0	-	-	-

Verificou-se que não houve associação entre a intensidade dos sintomas (leves e intensos) e o desempenho no TRC. Quando se considerou a interferência dos extremos sintomas e comparou-se o desempenho entre os grupos, não foram encontradas diferenças com significância estatística (Tabela10).

Tabela 10. Comparação dos escores do TRC e MEEM entre doentes e saudáveis com extremos de intensidade . São Paulo, 2011-2012.

Sintoma	Valor de p*			MEEM
	TRC - 10º Percentil	TRC - 50º Percentil	TRC - 90º Percentil	
Dor	0,554	0,543	0,515	0,888
Dor*Grupo	0,734	0,657	0,729	0,463
Descanso	0,510	0,568	0,520	0,518
Descanso*Grupo	0,446	0,411	0,161	0,468
Fadiga (Pictograma de Fadiga A)	0,555	0,572	0,896	0,533
Fadiga*Grupo	0,993	0,933	0,723	0,710
Ansiedade	0,852	0,966	0,447	0,151
Ansiedade*Grupo	-	-	-	0,059
Depressão	0,554	0,662	0,943	0,016
Depressão*Grupo	-	-	-	0,481

*Análise de Covariância

Para testar ainda as validades divergente e convergente, verificou-se associação entre variáveis sociodemográficas (idade e escolaridade) sobre o tempo de reação.

A variável idade foi utilizada como modo de verificar a validade convergente, já que se esperava que indivíduos mais jovens tivessem melhor desempenho no TRC e, portanto, apresentasse valores menores. Já escolaridade foi utilizada como medida para verificar a validade divergente, pois se esperava que aqueles com maior escolaridade tivessem melhor desempenho no TRC, sendo os valores dos percentis menores.

A análise de covariância mostrou que sexo, idade e escolaridade não estavam associados ao desempenho no TRC, quando se comparava homens e mulheres, categorias de idade (18 a 30 anos e de 45 a 65 anos) e de escolaridade (6 a 8 anos e 12 anos ou mais).

A mesma tendência foi verificada quando comparadas tais categorias entre o grupo de pacientes e controles (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação entre pacientes e controles de acordo com características sociodemográficas e desempenho no TRC, por variável e comparando-se grupos. São Paulo, 2011-2102.

Variável	TRC 10	TRC 50 valor de p*	TRC 90
Idade	0,896	0,982	0,372
Idade*Grupo	0,949	0,964	0,667
Escolaridade	0,623	0,553	0,572
Escolaridade* Grupo	0,467	0,369	0,368

*Análise de Variância

5.4 TESTE DE CONFIABILIDADE

Para verificar esta propriedade psicométrica, avaliou-se o desempenho de alguns participantes (doentes e controles) em dois momentos, que variou de três a sete dias. Inicialmente, os participantes poderiam ser avaliados pela segunda vez no mínimo uma hora após a primeira aplicação. Entretanto, para diminuir as discrepâncias nos intervalos, aqueles que foram avaliados no mesmo dia ou até dois dias depois foram excluídos. Deste modo, os desempenhos de 39 pacientes e 10 controles foram utilizados para verificar a confiabilidade do TRC.

Considerando que o teste-reteste visa verificar se nas mesmas condições os resultados entre duas avaliações se mantêm estáveis, as características clínicas dos participantes na primeira e na segunda avaliação foram comparadas.

A Tabela 12, abaixo, mostra a comparação entre primeira e segunda avaliação de pacientes. Existem dados faltantes tanto na primeira quanto na segunda avaliação, pela ausência de respostas dos

indivíduos. Na segunda avaliação, como pode ser observado abaixo, apenas 26 dos 37 pacientes responderam as questões sobre dor, sensação de descanso, fadiga, ansiedade e depressão.

Tabela 12. Comparação dos sintomas entre pacientes na primeira e segunda avaliações. São Paulo, 2011-2012.

Variável	1ª avaliação	2ª avaliação	valor de p*
Dor	(n= 37)	(n=26)	
Média (DP)	1,1 (2,4)	3,6 (3,2)	0,000
Mediana (mín-máx)	0,0 (0 - 9,0)	1,0 (0 - 2,0)	
Sensação de Descanso	(n= 37)	(n = 26)	
Média (DP)	6,3 (2,5)	6,1 (2,8)	0,566
Mediana (mín-máx)	7,0 (0-10)	6,0 (0-10)	
Intensidade da Fadiga (Pictograma A)	(n= 37)	(n=26)	
Média (DP)	2,8 (1,0)	2,8 (0,9)	0,766
Mediana (mín-máx)	3,0 (1,0 - 5,0)	3,0 (1,0 - 4,0)	
Ansiedade	(n= 37)	(n=26)	
Média (DP)	7,1 (4,4)	7,4 (4,2)	0,048
Mediana (mín-máx)	7,0 (0 - 15,0)	7,5 (0 - 18,0)	
Depressão	(n= 37)	(n = 26)	
Média (DP)	6,3 (3,9)	6,7 (4,2)	0,342
Mediana (mín-máx)	6,0 (1,0 - 16,0)	7,5 (1,0 - 16,0)	

*ANOVA[®] para medidas repetidas

Como podem ser verificados na Tabela 12, os grupos diferiram quanto à intensidade da dor e ansiedade, embora, em ambos os casos, não se caracterizou presença de ansiedade (aquém do ponto de corte) e nem dor significativa (dor leve).

Os pacientes tiveram dor de intensidade leve, estavam moderadamente descansados não tinham ansiedade e nem depressão e tinham fadiga moderada.

Na Tabela 13, são observadas as comparações entre a primeira e segunda avaliações de controles quanto à sintomatologia apresentada. Existem dados faltantes tanto na primeira quanto na segunda avaliação, devido à ausência de respostas dos indivíduos.

Tabela 13. Comparação dos sintomas entre controles na primeira e segunda avaliações. São Paulo, 2011-2012.

Variável	1ª avaliação	2ª avaliação	valor de p*
Dor	(n= 9)	(n=4)	
Média (DP)	1,1 (1,7)	0,0 (0,0)	0,000
Mediana (mín-máx)	0,0 (0 - 4,0)	0,0 (0 -0)	
Sensação de Descanso	(n= 9)	(n = 4)	
Média (DP)	6,4 (2,3)	8,5 (0,6)	0,566
Mediana (mín-máx)	6,0 (3,0 - 10,0)	8,5 (8,0 - 9,0)	
Intensidade da Fadiga (Pictograma A) (n = 9)	(n= 9)	(n=4)	
Média (DP)	1,6 (1,0)	2,0 (0,8)	0,766
Mediana (mín-máx)	2,0 (1,0 - 4,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	
Ansiedade	(n= 9)	(n=4)	
Média (DP)	5,3 (1,7)	2,7 (1,2)	0,048
Mediana (mín-máx)	5,0 (2,0 - 8,0)	3,0 (1,0 - 4,0)	
Depressão	(n= 9)	(n = 4)	
Média (DP)	4,5 (1,8)	3,7 (2,2)	0,342
Mediana (mín-máx)	4,0 (3,0 - 8,0)	4,0 (1,0 - 6,0)	

*ANOVA® para medidas repetidas

Assim como pacientes, os controles diferiram apenas em relação à intensidade da dor e ansiedade. Apresentaram dor leve na primeira avaliação (um, em escala de 0-10) e na segunda avaliação tinham uma média correspondente à ausência de dor (zero). Tiveram sensação de descanso de moderada a alta e fadiga leve. Os escores de ansiedade e depressão foram correspondentes à ausência destes sintomas.

Para verificar a confiabilidade, pacientes e controles foram organizados em um único grupo e recorreu-se ao teste ANOVA® para medidas repetidas, em que se verificou efeito de interação, ou seja, se ambos os grupos mudam de média da mesma maneira entre as duas avaliações e o efeito principal de avaliação, isto é, se os indivíduos mudam de média entre as duas avaliações independente do grupo.

Conforme mostra a Tabela 14, não houve diferença com significância estatística entre a primeira e a segunda avaliação, para ambos os grupos.

Tabela 14. Teste-reteste de pacientes e controles no TRC. São Paulo, 2011-2012.

TRC	Grupo	Média	Desvio Padrão	N	Valor de p*
1º Aval. Percentil 10	Paciente	166,85	53,585	39	0,65
	Controle	149	19,545	10	
	Total	163,2	48,966	49	
2ª Aval. Percentil 10	Paciente	169,54	54,43	39	
	Controle	149	20,391	10	
	Total	165,35	49,934	49	
1º Aval. Percentil 50	Paciente	210,44	78,308	39	0,85
	Controle	184,8	23,337	10	
	Total	205,2	71,173	49	
2ª Aval. Percentil 50	Paciente	207,74	65,75	39	
	Controle	180,4	26,617	10	
	Total	202,16	60,657	49	
1º Aval. Percentil 90	Paciente	291,21	111,978	39	0,64
	Controle	259,6	38,973	10	
	Total	284,76	101,868	49	
2ª Aval. Percentil 90	Paciente	293,18	97,904	39	
	Controle	253,9	49,176	10	
	Total	285,16	91,091	49	

* ANOVA® para medidas repetidas

6. DISCUSSÃO

A adequada mensuração das variáveis é desafio de todo pesquisador, especialmente na área da saúde, onde os fenômenos são muitas vezes subjetivos e sua medida, indireta.

A avaliação cognitiva é uma área de saber em expansão e muito há ainda a ser feito visando averiguar a adequação e utilidade dos métodos e estratégias propostos.

Em oncologia, alterações cognitivas da memória, atenção e desempenho psicomotor, entre outras, são tidas como frequentes e relacionadas a múltiplas causas, no entanto, faltam estudos que descrevam essas funções e, especialmente, estudos que confirmem a validade e refinem os testes disponíveis para mensurá-las. O objetivo do presente estudo foi analisar as propriedades do Teste Tempo de Reação Contínua (TRC), medida do estado de alerta que avalia a capacidade do indivíduo de perceber e responder prontamente a estímulos externos, por períodos prolongados de tempo.

Pouco se sabe sobre as propriedades do TRC, apesar de extensamente utilizado nos estudos. Não foram localizados na literatura outros estudos que verificaram as propriedades psicométricas do TRC para a população oncológica, o que justificou a realização do presente trabalho.

No presente estudo, da análise de validade e confiabilidade do TRC observou-se que ele não discriminou o desempenho cognitivo de pacientes com câncer metastático do de controles saudáveis (Tabela 7, Figura 1), e não se observaram boas medidas de validade convergente e divergente (Tabelas 8,9,10 e 11). O TRC mostrou-se estável no teste e reteste, para doentes e controles (Tabela 14).

A discussão foi organizada na mesma ordem de apresentação dos resultados. Inicialmente estão analisados aspectos sociodemográficos

e clínicos, a seguir discute-se o desempenho nos testes cognitivos, e finalmente analisam-se os resultados de validade discriminante, validade divergente e convergente e estabilidade do TRC.

Dos 257 participantes, a maioria dos pacientes (n=178) e dos controles (n=79) foi do sexo feminino, com idade média de 50,5 (pacientes) e 41,5 anos (controles). A média de escolaridade foi de 11,3 anos (doentes) e de 12,8 anos (controles). A renda familiar mensal foi de R\$ 3427,50 (pacientes) e R\$ 3837,90 (controles), conforme Tabela 1. A porcentagem de mulheres foi superior à de homens, e está em acordo com o Censo de 2010; a escolaridade de doentes e controles foi superior à média brasileira (7,1 anos) e a renda dos doentes e controles também foi superior à média nacional (52,4% tinham renda até um salário mínimo, segundo dados do IBGE, 2010). Os participantes do presente estudo situaram-se em estrato social mais favorecido.

Quanto às características clínicas, a maior parte dos doentes (76,4%) e dos saudáveis (82,3%) não teve dor, e entre os que a tiveram, essa foi insignificante (média em torno de 1 e mediana 0, para doentes e saudáveis). Doentes (73%) e controles (63,3%) relataram estar descansados ao acordar, a maior parte referiu sentir fadiga leve ou moderada (pacientes=70,8% e saudáveis=77,2%), e os escores médios de ansiedade e depressão representavam ausência de ansiedade e depressão (foram <8) . Todos esses dados podem ser observados na Tabela 2.

Visando comparar o desempenho no TRC de doentes e saudáveis, buscou-se verificar se os grupos eram semelhantes nas características sociodemográficas e clínicas que poderiam influir na cognição. Verificou-se que os grupos eram diferentes quanto ao sexo, à idade e à escolaridade (Tabela 1). Verificou-se também, que pacientes e controles diferiram nos escores de ansiedade e depressão (Tabela 2).

Visando evitar interferências das variáveis sexo, idade e escolaridade nas análises de desempenho no TRC, essas foram controladas na análise de covariância (ANCOVA[®]). Quanto às diferenças nas variáveis clínicas (ansiedade e depressão), como as médias de ansiedade e depressão foram abaixo do ponto de corte, isto é, eram compatíveis com ausência de ansiedade e ausência de depressão, considerou-se adequado comparar os grupos.

A ausência de diferenças entre pacientes e saudáveis na presença e intensidade dos sintomas não era esperada. Os critérios de inclusão e exclusão visaram garantir que os controles fossem saudáveis, o que de fato ocorreu. No entanto, esperava-se que os doentes fossem mais sintomáticos e diferissem dos controles, o que não ocorreu. É possível que os doentes, apesar de todos terem doença metastática, estivessem em fase equilibrada da doença e esse fato é confirmado pelo IMC e capacidade funcional dos pacientes. A média (24,6) e mediana (24,4) do IMC dos doentes ficou dentro da normalidade, assim como a capacidade funcional (95% dos doentes teve KPS entre 80% a 100%), conforme Tabela 3.

Pela Tabela 3 observa-se que tumor prevalente foi o colorretal (38,8%) seguido do de mama (22,5%), os locais de metástase mais frequentes foram o fígado e o pulmão e que 66,8% dos doentes tinha metástase em apenas um local. O câncer colorretal é o terceiro mais incidente entre os homens e o segundo entre as mulheres, o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres (INCA, 2014) e fígado e pulmão são os sítios mais frequentes de metástases para esses tumores (Boyd, 1995; Amorim, 2005).

A totalidade dos pacientes recebia quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e medicamentos inibidores da reabsorção óssea (Tabela 3). Os doentes faziam tratamento paliativo, isto é, para controle de sintomas causados pelo tumor, melhorando sua qualidade de vida (INCA, 2008). Embora em alguns países não se

use tal modalidade de tratamento, em grandes centros de oncologia brasileiros, tal modalidade é aceita e amplamente empregada. Indaga-se se a ausência de sintomas e ocorrência de sintomas leves estariam relacionadas aos efeitos da quimioterapia paliativa.

A atenção sustentada, medida por meio do tempo de reação a estímulos auditivos frequentes e aleatórios, foi o domínio cognitivo estudado.

Na presente pesquisa verificou-se que o desempenho (média de escores) de pacientes e controles não diferiu estatisticamente, em todos os percentis (Tabela 4 e Figura 1). Verificou-se também que, adotando-se pontos de corte propostos por alguns autores (Elsass, 1985; Kurita et al., 2012) a frequência de escores inadequados foi alta: nos valores mais rápidos ocorreram em 41% em doentes e em 42,3% dos controles; nos valores mais lentos, escores inadequados ocorreram em 65,3% dos doentes e em 73,1% dos saudáveis. A prevalência de escores inadequados também não diferiu entre doentes e saudáveis (Tabela 6).

Era esperado que os pacientes tivessem pior desempenho no tempo de reação contínua do que os controles, o que não ocorreu e isso causou surpresa. Embora dor, fadiga, ansiedade, depressão e distúrbios do sono, o câncer e seu tratamento sejam consideradas causas de alterações cognitivas, os doentes da presente pesquisa apresentavam sintomas pouco frequentes e de pequena magnitude, o que talvez explique a semelhança de desempenho com os saudáveis (Tabela 2).

Apenas dois estudos compararam o desempenho de pacientes com câncer metastático com o de controles saudáveis no TRC.

Em estudo conduzido com pacientes com câncer avançado (n=13) que avaliou os efeitos da morfina sobre a função cognitiva verificou-se que não houve diferença no tempo de reação entre doentes que

utilizaram e os que não utilizaram morfina, mas houve diferença entre doentes e controles saudáveis (n=16), isto é, os pacientes tiveram tempos de reação significativamente mais lentos. Não há descrição detalhada da condição clínica do doentes, mas os autores sugerem que talvez a diferença esteja relacionada à doença oncológica e não à morfina (Clemons et al, 1996).

Sjögren & Banning (1989) compararam os efeitos cognitivos da administração oral e epidural de opióides por meio do Tempo de Reação Contínua e investigaram a relação do TRC com a dose de opióide, sedação e dor. A amostra foi composta por 20 controles saudáveis e 14 pacientes com câncer avançado recebendo opióides por via oral. Em caso de melhora insatisfatória da dor, eram administrados opióides via epidural. Verificou-se que não houve diferença no tempo de reação entre os grupos com diferentes vias de administração. Entretanto, o grupo que recebia opióides orais teve pior desempenho do que os controles nos valores mais lentos (90º percentil). Não foi observada correlação entre TRC e dor, sedação ou dose de opióide (Sjögren & Banning 1989).

Dos estudos citados, apenas o de Sjögren & Banning (1989) apresentou indícios de que haja lentificação do TRC na presença de opióides e ambos encontraram diferenças entre doentes e controles saudáveis. Entretanto, deve-se ter cautela para interpretar tais resultados devido ao tamanho reduzido da amostra. Além disso, a caracterização clínica pobre dos doentes no estudo de Clemons et al, (1996) deixa dúvidas se os pacientes eram mais sintomáticos que os da presente pesquisa, cujos doentes estavam com ótima funcionalidade (Karnofsky entre 80-100% em 95% da amostra) e que não se encontrou diferenças entre doentes e saudáveis. No estudo de Sjögren & Banning (1989), que encontrou diferença em apenas um percentil (90º) entre doentes e controles, a maioria dos doentes tinha funcionalidade de moderada a ruim (Karnofsky menor que 70%), o que talvez justifique a diferença observada. No presente

estudo, os pacientes estavam com a funcionalidade preservada e sem sintomas, e isto talvez explique a semelhança do desempenho com os saudáveis.

No entanto, a alta prevalência de alterações identificada a partir da adoção de pontos de corte, novamente semelhante para doentes e saudáveis (Tabela 6), também causou surpresa e trouxe questionamentos se os pontos de corte propostos são adequados, se estão muito elevados, se não são adequados para a população brasileira ou mesmo talvez o teste não seja adequado. Não se identificou estudo com TRC e amostra de doentes brasileiros.

Em estudo com doentes dinamarqueses (n=49) com dor crônica não câncer, com dor média=6 (0 a 10), com média de escolaridade de 11,7 anos e média de idade de 50,5, em que se analisou o desempenho no TRC adotando-se os mesmos pontos de corte adotados na presente pesquisa, observou-se que, as médias do TRC nos três percentis (10^o, 50^o e 90^o) ficaram aquém dos pontos de corte, isto é, o desempenho, em média, foi normal (Kurita et al., 2012).

Na presente pesquisa, o desempenho de doentes e saudáveis não foi adequado para os mesmos pontos de corte. Há algumas semelhanças e diferenças entre o estudo de Kurita et al. (2012) e a presente pesquisa. A média de escolaridade e idade foram semelhantes, porém, no presente estudo os doentes tinham câncer e no estudo de Kurita et al. (2012) tinham dor crônica não oncológica. Além disso indaga-se se o desempenho no TRC pode diferir de acordo com a cultura (dinamarquesa e brasileira).

Visando analisar a existência de correlação entre o TRC e um teste cognitivo considerado padrão ouro, os doentes foram avaliados pelo Mini Exame do estado Mental (MEEM). Os dados (Tabela 4) mostram que doentes e controles tiveram escore médio no MEEM que correspondeu à função cognitiva normal, mas os controles

mostraram escore aproximadamente um ponto superior aos doentes, com significância estatística (Tabela 4).

Resultado semelhante foi observado em trabalho realizado com 42 pacientes com câncer avançado estáveis que também observou escores do MEEM normal, com média de 27,3 (Pautex, 2003).

Quando analisados os domínios do MEEM (Tabela 5 e Figura 2), verificou-se que o desempenho foi similar na maioria deles, exceto na habilidade de cálculo e de evocação de palavras, em que os doentes tiveram pior *performance* ($p < 0,05$) em relação aos controles. Tais resultados sugerem prejuízo em habilidades mais complexas, que exigem a interação de diferentes funções cognitivas.

Apesar de serem testes diferentes, o MEEM discriminou doentes e controles, o que o TRC não discriminou. No entanto, cabe ressaltar que as diferenças observadas no MEEM foram discretas.

O TRC mede a capacidade do indivíduo de perceber e atender prontamente a estímulos sonoros, aleatórios, em longos períodos de tempo, avaliando a atenção sustentada. O bom desempenho dos doentes no TRC e o fato deles terem apresentado pior desempenho nos subtestes do MEEM, chamou a atenção.

A prevalência de alterações cognitivas avaliada pelo MEEM foi calculada apenas para os doentes, já que um dos critérios de inclusão de controles era ter cognição preservada. Considerando o ponto de corte maior que 26 (de acordo com a escolaridade), verificou-se que apenas 17,4% dos pacientes tinham alterações cognitivas (Tabela 6), valor bem inferior ao observado no TRC.

Alterações cognitivas em doentes com câncer avançado, avaliadas pelo MEEM, foram investigadas em outros estudos. Considerando-se o ponto de corte de 24, em estudo com 100 pacientes com câncer em cuidados paliativos, verificou-se que 44% deles tinham

alterações cognitivas, (Jenkins et al, 2000). Em outro estudo, também com doentes com câncer avançado (n=82), o MEEM médio foi 26,05, e observou-se escore inferior a 24 em 22,9% dos doentes (14,7% tiveram alterações cognitivas moderadas e 8,2%, graves) (Mystakidou et al, 2007).

A frequência de alteração cognitiva pelo escore do MEEM no presente estudo foi inferior (17,4%) ao observado na literatura (22,9% e 44%), apesar de termos utilizado ponto de corte mais elevado (26 versus 24) do que nos estudos de Jenkins et al, (2000) e Mystakidou et al, (2007). É possível que os doentes tivessem condições clínicas diversas, o que poderia explicar essa diferença no desempenho.

Instrumentos de avaliação devem ser testados com o objetivo de verificar se são capazes de medir o construto para o qual foram criados, isto é, se são capazes de medir o que se propõem a medir (Mota, Pimenta, 2007; Pasquali, 2008). Faz parte do processo de validação a verificação das validades convergente e divergente. Na validade convergente, verifica-se correlação positiva entre o construto mensurado, no caso tempo de reação, e outras variáveis com as quais ele deveria estar relacionado. Na validade divergente, espera-se que ocorra correlação negativa entre fenômenos opostos (Mota, Pimenta, 2007).

No presente estudo, foram testadas as validades convergente e divergente entre o TRC e dor, sensação de descanso, fadiga, idade e escolaridade, ansiedade e depressão (Tabela 8).

Esperava-se encontrar correlação positiva entre TRC e idade, dor, fadiga, ansiedade e depressão e encontrou-se apenas correlação fraca entre o TRC e a ansiedade (no 90º Percentil, $r=0,13$; $p=0,04$) e com depressão, em todos os percentis (r entre 0,12 a 0,16 e p entre 0,01 a 0,05). Esses dados podem ser observados na Tabela 8 e indicam que o tempo de reação foi maior (pior o desempenho)

quanto mais intensas foram a ansiedade e a depressão. É necessário chamar a atenção para o fato que embora estatisticamente significativa, a correlação entre TRC, ansiedade e depressão foi muito fraca, podendo quase ser considerada desprezível.

Por outro lado, esperava-se correlação negativa entre TRC e escolaridade, sensação de descanso e MEEM. Houve correlação negativa fraca ($r=-0,25$ a $-0,22$; $p=0,000$) entre TRC e MEEM, indicando que quanto melhor o desempenho no MEEM (escores mais altos), menores foram os tempos de reação (escores mais baixos). Chama atenção que as correlações, embora estatisticamente significantes, também foram fracas.

É possível que a ausência de correlação entre o TRC e dor, qualidade do sono e fadiga deveu-se ao fato destes sintomas terem sido leves ou quase insignificantes na amostra, o que talvez justifique a pequena ou ausência de interferência nas funções cognitivas e expressividade nos testes de correlação. A correlação fraca entre os escores do MEEM e o desempenho no TRC também pode ter sido reflexo da diferença entre os construtos avaliados pelos dois instrumentos. O MEEM permite avaliação global da função cognitiva e o TRC, avaliação mais específica.

Visando comparar o desempenho no TRC de indivíduos que apresentavam sintomas leves com o daqueles que tinham sintomas intensos (Tabelas 9 e 10), foi realizada análise de covariância, controlando-se sexo, idade e escolaridade.

Não houve associação entre intensidade da dor, da sensação de descanso, da depressão e da fadiga com o desempenho no TRC e no MEEM para ambos os grupos, isto é, o desempenho de pacientes e controles não foi diferente quando tinham sintomas leves ou intensos, e isto também causou estranheza. A intensidade da ansiedade não teve associação com TRC, mas estava associada ao

desempenho no MEEM. Também não se verificou diferenças entre os grupos (Tabela 10).

A ausência de associação entre depressão, ansiedade, fadiga e o desempenho nos testes cognitivos contraria achados na literatura internacional. Em estudo que buscou comparar o processamento de informação de mulheres com câncer de mama previamente submetidas à cirurgia e à radioterapia que receberam quimioterapia adjuvante (n=26), e que não receberam (n=23), verificou-se que as queixas cognitivas (prejuízo no processamento de informação e tempo de reação) tiveram correlação com fadiga, ansiedade e depressão (Kreukels et al., 2005). No presente estudo, nenhum dos sintomas avaliados teve associação com TRC.

Há estudos que avaliaram os efeitos dos opióides sobre o tempo de reação de indivíduos com câncer, e observaram que a presença e intensidade da dor, sedação e capacidade funcional não estavam associadas ao desempenho no TRC (Banning et al., 1992, Sjögren et al., 1989).

Existem poucos estudos que verificaram a associação entre os sintomas e o desempenho no TRC em pacientes com câncer metastático. A maioria dos trabalhos testou a interferência de determinado tratamento (opióides, por exemplo) sobre o tempo de reação. No presente estudo não foram testados efeitos de qualquer medicamento sobre o tempo de reação.

Indagou-se se a idade poderia interferir no desempenho no teste de reação contínua e, considerando-se que a diferença na média de idade de pacientes e controles foi grande (quase 10 anos), poderia refletir em prejuízos nas comparações entre os grupos. A escolaridade, embora tenha apresentado diferença com significância estatística entre os grupos, foi pequena (apenas 1 ano e meio), o que, provavelmente, teria pouco ou nenhum impacto sobre os testes cognitivos. No presente estudo, verificou-se que idade e

escolaridade não estavam associadas ao desempenho no TRC (Tabela 11). No entanto, apesar disso, nas análises de comparação entre os grupos essas variáveis foram controladas.

No trabalho de Elsass (1985), o único trabalho que verificou as propriedades psicométricas do TRC, também não se observou correlação entre sexo, idade e escolaridade com o desempenho cognitivo de controles saudáveis (n=105), pacientes com danos cerebrais (n=65) e de pacientes com encefalopatia hepática (n=47), à semelhança do verificado no presente estudo.

No presente estudo, a confiabilidade do instrumento foi verificada por meio do teste-reteste, obtido pela aplicação do teste em um mesmo indivíduo, em condições semelhantes, em dois momentos diferentes (Mota, Pimenta, 2007). Foram analisados os desempenhos de 39 pacientes e 10 controles duas vezes.

O teste mostrou-se estável, isto é, não houve diferença entre o desempenho de pacientes e de controles nas duas avaliações, como era esperado (Tabela 14). Essa análise é inédita na literatura, pois não identificamos estudo que avaliou as propriedades psicométricas do Tempo de Reação Contínua (TRC) em pacientes com câncer metastático.

Apenas um estudo, realizado por Elsass (1985), avaliou algumas propriedades do TRC. O estudo buscou encontrar um valor de TRC que melhor discriminasse controles (n=105), pacientes com dano cerebral (n=65) e pacientes com encefalopatia hepática (n=47), e observou que medidas de tempo de reação contínua não tiveram distribuição normal e sofreram pouca influência do sexo, da idade e da escolaridade; além disso, o efeito de aprendizado foi mínimo. O Teste foi capaz de discriminar pacientes com ou sem disfunção cerebral, distinguiu danos de origem hepática dos de origem não hepática. O valor do 10º Percentil forneceu a máxima discriminação entre controles e pacientes com danos cerebrais orgânicos, e 0,165

segundos foi determinado como o ponto de corte. O valor do 90º Percentil separou controles de indivíduos com encefalopatia hepática, com ponto de corte de 0,225 segundos. Cabe ressaltar que esse estudo não envolveu pacientes com câncer.

No estudo de Elsass (1985), buscou-se estabelecer pontos de corte que melhor diferenciavam as amostras estudadas e o teste se mostrou eficaz para discriminar os diferentes grupos para tais pontos de corte. Talvez o grau de comprometimento da função cognitiva nos quadros de encefalopatia hepática ou nos quadros de lesão cerebral fosse bem distinto dos controles, o que permitiu a expressão de diferenças. No presente estudo não se verificou a mesma tendência, pois talvez a premissa de que haveria alguma alteração cognitiva em doentes com câncer metastático em tratamento fosse equivocada.

No levantamento bibliográfico, foi identificado apenas um estudo de caráter metodológico, que buscou avaliar o NeuroCogFX, teste que também utiliza computador para verificar função cognitiva. A amostra foi composta por pacientes oncológicos com tumores de sistema nervoso central (SNC). Tal instrumento, previamente padronizado entre 242 controles saudáveis, foi testado em 49 pacientes com diferentes tipos de glioma. O NeuroCogFX avalia nove domínios cognitivos: memória recente, atenção e memória operacional, estado de alerta, atenção seletiva, flexibilidade cognitiva, aprendizado e reconhecimento verbal e figurado e fluência verbal. Foram conduzidos testes de correlação entre os resultados do NeuroCogFX e instrumentos que avaliam individualmente cada função cognitiva (validade de construto) e comparou-se o desempenho de pacientes e controles saudáveis (validade discriminante). Os maiores valores de correlação foram encontrados entre o subteste que avalia atenção sustentada e o teste que avalia *performance* de atenção. Observou-se também boa concordância na detecção de prejuízo cognitivo entre o NeuroCogFX e instrumentos de avaliação de velocidade psicomotora, memória operacional, memória de curto e

longo prazo e fluência verbal. Verificou-se que a confiabilidade do teste foi satisfatória entre saudáveis, mas insatisfatória para alguns subtestes entre doentes, incluindo o de atenção sustentada. Apesar de tais limitações, os autores consideraram esta ferramenta válida (Fliessbach et al, 2010).

Embora o estudo acima tenha analisado o tempo de reação entre os domínios verificados, não é possível compará-lo ao presente estudo, pelas diferenças entre os testes e amostras. No entanto, cabe destacar que também encontraram dificuldades em validar o tempo de reação.

A limitação do presente estudo parece estar relacionada à amostra selecionada de doentes. Os doentes, embora tivessem câncer metastático e estivessem em tratamento oncológico, eram pouco sintomáticos, estavam em bom estado geral e assemelharam-se aos controles, o que pode não ter permitido a expressão de diferenças.

No entanto, há importantes contribuições do presente estudo como o tamanho da amostra, muito superior a qualquer dos estudos analisados, o cuidado na seleção do grupo controle para garantir que seriam sadios e as diversas comparações feitas para estabelecer a validade e confiabilidade do TRC, que quase inexistiam na literatura. Além disso, são apresentados dados sobre a prevalência de alteração no tempo de reação em doentes e sadios, são discutidos se os pontos de corte são adequados para doentes com câncer metastático e se o TRC é um teste válido.

7. CONCLUSÃO

O estudo estabeleceu quatro hipóteses, e foram rejeitadas as hipóteses sobre validade discriminante, validade divergente e convergente. Foi aceita a hipótese de estabilidade.

O TRC não foi capaz de discriminar doentes e controles (validade discriminante); o TRC não mostrou correlação positiva com idade, dor, fadiga, ansiedade e depressão (validade convergente); o desempenho no TRC não teve correlação negativa com escolaridade, sensação de descanso e desempenho no MEEM (validade divergente); e o TRC mostrou-se estável (confiabilidade).

Pacientes e controles saudáveis apresentaram prejuízo de desempenho no Tempo de Reação Contínua (TRC); 40% mostraram tempo de reação alterado no 10º Percentil (valores mais rápidos), e quase dois terços no 90º Percentil. Alteração no MEEM ocorreu em 17,4% dos doentes e em nenhum controle.

Os testes realizados, que visaram estabelecer a validade discriminante, convergente e divergente do TRC, mostraram que o teste não discriminou pacientes com câncer metastático de indivíduos saudáveis, mostrou baixa ou nenhuma correlação com variáveis que a literatura diz interferir na função cognitiva (dor, fadiga, sensação de descanso, ansiedade, depressão, idade, escolaridade) e com o instrumento tido como padrão ouro para verificar prejuízo cognitivo, o Mini Exame do Estado Mental. O TRC foi estável, isto é, não houve diferença entre a primeira e a segunda medidas.

O TRC não foi adequado para avaliação do tempo de reação de pacientes com câncer metastático. Como os doentes da amostra, embora com câncer metastático e em tratamento, eram pouco sintomáticos e estavam funcionalmente bem, recomenda-se novos

estudos com doentes oncológicos mais sintomáticos, o que talvez permita confirmar a validade do TRC.

8. BIBLIOGRAFIA

Amorim G. Câncer de mama: diagnóstico e tratamento. In: Silveira A (organizador). Câncer ginecológico. Santa Catarina: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina; 2005. P.231-244.

Banning A, Sjøgren P. Cerebral effects of long-term oral opioids in cancer patients measured by continuous reaction time. Clin J Pain. 1990;6(2):91-5.

Banning A, Sjøgren P, Kaiser F. Reaction Time in Cancer Patients Receiving Peripherically Acting Analgesics Alone or in Combination with Opioids. Acta Anaesthesiol Scand. 1992;36:480-482.

Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Gargia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do Humor em Enfermaria de Clínica Médica e Validação de Escala de Medida (HAD) de Ansiedade e Depressão. Ver Saúde Pública. 1995;29(5):355-63.

Boyd N. Câncer de mama. In: Love RR, Bosch FX, Gil PG, Hamilton CR, Hossfeld DK, Sherman Jr CD. Manual de Oncologia. Genebra: UICC: International Union Against Cancer; 1995. P.360-381.

Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald N. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. Pain. 1989;39:13-16.

Capuron L, Ravaut A, Dantzer R. Timing and specificity of the Cognitive Changes Induced by Interleukin-2 and Interferon- α Treatments in Cancer Patients. Psychosomatic Medicine. 2001;63:376-386.

Castro MMC, Quarantini L, Batista-Neves S, Kraychete DC, Daltro C, Miranda-Scippa A. Validade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão em Pacientes com Dor Crônica. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2006;56(5):470-477.

Cheng KKF, Lee DTF. Effects of Pain, Fatigue, Insomnia, and Mood Disturbance on Functional Status and Quality of Life of Elderly Patients with Cancer. *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2011; 78: 127-137.

Clemons M, Regnard C, Appleton T. Alertness, cognition and morphine in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996 22:6 (451-468).

Cohen MZ, Armstrong TS. Cognitive Dysfunction. In: Groenwald SG, Frogge MH, Goodman M, Yarbrow CH (Eds). *Cancer Symptom Management*. Jones & Bartlett Publishers: Sudbury; 2004. p. 151-156.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.

Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR; Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19:505-511.

Fliessbach K, Rogowski S, Hoppe C, Sabel M, Goeppert M, Helmstaedter C, et al. Computer-based assessment of cognitive functions in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2010;100:427-437.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.

Fumis RRL, Del Giglio A, Riechelmann RP, Fede ABS, Miranda MC, Ueda A, et al. Disfunções Cognitivas (*Chemobrain*) em Pacientes de Câncer de Mama Recebendo Terapia Adjuvante: Meta-Análise. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos*. 2010;3(2):5-12.

Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Munzel K. Short-Term Effects of Treatment-Induced Hormonal Changes on Cognitive Function in Breast Cancer Patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer*. 2008;113(9):2431-2439.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010: Características da População e dos Domicílios – Resultados do Universo. Rio de Janeiro, 2010 [citado em 2014 mar. 16]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/resultados_do_universo.pdf>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociais municipais: uma análise dos resultados do universo do censo demográfico 2010. Rio de Janeiro, 2010 [citado em 2014 mar. 16]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/indicadores_sociais_municipais/indicadores_sociais_municipais.pdf>

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3ª edição. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014 [citado em 2014 mar. 16]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>>

Jenkins CA, Schulz M, Hanson J, Bruera E. Demographic, Symptom, and Medication Profiles of Cancer Patients Seen by a Palliative Care Consult Team in a Tertiary Referral Hospital. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(3):174-184.

Kamboj SK, Tookman A, Jones L, Curran HV. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients

receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain*. 2005;117:388-395.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191-205.

Klepstad P, Hilton P, Moen J, Fougner B, Borchgrevink PC, Kaasa S. Self-reports are not related to objective assessments of cognitive function and sedation in patients with cancer pain admitted to a palliative care unit. *Palliat Med*. 2002;16:513-519.

Kurita GP, Lundorff L, Pimenta CAM, Sjøgren P. The Cognitive Effects of Opioids in Cancer: a Systematic Review. *Support Care cancer*. 2009; 17:11-21.

Kurita GP, Pimenta CAM, Braga PE, Frich L, Jørgensen MM, Nielsen PR et al., Cognitive function in patients with chronic pain treated with opioids: characteristics and associated factors. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:1527-1266.

Kurita GP, Pimenta, CAM, Oliveira Júnior JO, Caponeiro R. Alteração na atenção e o tratamento da dor no câncer. *Ver Esc Enferm USP*. 2008; 42(1):143-151.

Kurita GP, Pimenta CAM, Oliveira Júnior JO, Caponeiro R. Alteração na Atenção e Tratamento da Dor do Câncer. *Rev Esc Enferm USP*. 2008; 42(1):143-51.

Kurita GP, Sjøgren P, Ekholm O, Kaasa S, Loge JH, Poviloniene I, et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: a multinational study. *J. Clin Oncology*. 2011; 29(10):1297-1303.

Kreukels BPC, Schagen SB, Ridderinkhof R, Boogerd W, Hamburger HL, van Dam FSAM. Electrophysiological correlates of information processing in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005;94:53-61.

Minisini A, Atalay G, Bottomley A, Puglisi F, Piccart M, Biganzoli L. What is the effect of systemic anticancer treatment on cognitive function? *Lancet Oncology*. 2004;5(5):273-282.

Mota AR, Mota DDCF. Alterações Cognitivas em Cuidados Paliativos. In: Pimenta CAM, Mota DDCF, Cruz DALM. *Dor e Cuidados Paliativos: Enfermagem, Medicina e Psicologia*. Editora Manole. São Paulo, 2006.

Mota DDCF, Pimenta CAM. Avaliação e Mensuração de Variáveis Psicossociais: Desafio para Pesquisa e Clínica de Enfermagem. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2007;28(3):309-14.

Mota DDCF, Pimenta CAM, Fitch MI. Pictograma de Fadiga: uma alternativa para avaliação da intensidade e impacto da fadiga. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(Esp):1080-7.

Mota DDCF, Pimenta CAM, Piper B. Fatigue in Brazilian Cancer Patients, Caregivers, and Nursing Students: a psychometric Validation Study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer*. 2009;17(6):645-652.

Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Pathiaki M, Patiraki E, Galanos A, et al. Exploring the relationship between depression, hopelessness, cognitive status, pain, and spirituality in patients with advanced cancer. *Arch Psychiatr Nurs*. 2007;21(3):150-161.

Nitrini R. Semiologia Neurológica. In: Nitrini R, Bacheschi LA. *A Neurologia que todo medico deve saber*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003. P. 55-83.

Pasquali L. *Psicometria. Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(Esp):992-999.

Pautex S, Berger A, Chatelain C, Herrmann F, Zulian GB. Symptom assessment in elderly cancer patients receiving palliative care. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;47:281-286.

Piskorz L, Lesiak T, Brocki M, Piskorz EK, Smigielski J, Misiak P, et al. Biochemical and functional indices of malnutrition in patients with operable, non-microcellular lung cancer. *Nutr Hosp*. 2011;26(5):1025-1032

Receita Federal (Brasil) [homepage na internet]. São Paulo. [citado 2014 abr. 15]. Disponível em <<http://www.receita.fazenda.gov.br/Legislacao/AtosExecutivos/2012/COSIT/ADCosit34.htm>>

Salminen E, Clemens KE, Syrjänen K, Salmenoja. Needs of developing the skills of palliative care at the oncology ward. *Support Care Cancer*. 2008;16:3-8.

Sarter M, Givens B, Bruno, JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom up. *Brain Res Rev*. 2001;35:146-160.

Sjögren P. Psychomotor and Cognitive Functioning in Cancer Patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:159-161.

Sjögren P, Banning A. Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain*. 1989;39:5-11.

Sjögren P, Olsen AK, Thomsen AB, Dalberg J. Neuropsychological performance in cancer patients: the role of oral opioids, pain and performance status. *Pain*. 2000;86:237-245.

Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem* 2007; 15(3): 508-11.

Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving Ability in cancer Patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet*. 1995;346:667-670.

Vardy J, Rourke S, Tannok IF. Evaluation of Cognitive Function Associated with Chemotherapy: A Review of Published Studies and Recommendations for Future Research. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2455-2463.

Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannok IF, Schagen SB. Cancer and Cancer-Therapy Related Cognitive Dysfunction: an International Perspective from the Venice Cognitive Workshop. *Annals of Oncology*. 2008;19:623-629.

Weis J, Poppelreuter M, Bartsch HH. Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psycho Oncology*. 2009;18:775-782.

World Health Organization (WHO) [homepage na Internet]. Geneva; c1986. [citado 2014 mar. 16]. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>>

Williams PD, Piamjariyakul U, Ducey K, Badura J, Boltz KD, Olberding K, et al. Cancer Treatment, Symptom Monitoring, and Self-Care in Adults. *Cancer Nursing*. 2006;29(5):347-355.

Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Kimura F. Symptom Prevalence and Longitudinal Follow-Up in Cancer Outpatients Receiving Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 37(5):823-830.

APÊNDICES

APÊNDICE A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO : M () F ()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO.....

BAIRRO.....

CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M () F ()

DATA NASCIMENTO...../...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Validação de Instrumentos para Avaliação Cognitiva de Pacientes com Câncer em Cuidados Paliativos

2. PESQUISADOR: Cibele Andrucoli de Mattos Pimenta (responsável), Geana Paula Kurita, Juliano dos Santos e Per Sjögren.

CARGO/FUNÇÃO: Professora Titular da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL – COREN SP Nº 15.582

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) – Ambulatório de Cuidados Paliativos e Ambulatório de Quimioterapia (local de coleta de dados)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO (X)

RISCO MÍNIMO ()

RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO ()

RISCO MAIOR ()

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 6 meses

III – RGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

Você está sendo convidado (a) a participar do estudo intitulado “Validação de Instrumentos para Avaliação Cognitiva de Pacientes com Câncer em Cuidados Paliativos”, que tem como finalidade avaliar as funções mentais (atenção, concentração, tempo de reação, planejamento etc.) de doentes com câncer em cuidados paliativos e seus acompanhantes, em tratamento neste serviço.

Sua participação é necessária em duas avaliações. Para a primeira, estima-se o tempo de 50 minutos e para a segunda, de 30 minutos. A primeira avaliação pode ser feita hoje e a segunda deve ocorrer entre três horas e sete dias. Nas avaliações o sr(a) responderá perguntas sobre seu estado físico geral e emocional, sua idade, escolaridade, residência atual, doença e tratamento e também responderá testes que avaliam sua

concentração/atenção, memória e velocidade de movimento, entre outros. Os testes são simples e podem ser interrompidos por você a qualquer momento.

O entrevistador explicará o procedimento para responder cada teste de avaliação cognitiva e um exemplo inicial será realizado por você, antes da avaliação propriamente dita. As avaliações serão realizadas em ambiente calmo e privativo.

A importância deste estudo fundamenta-se na necessidade de disponibilizar testes que ajudem a avaliar as funções mentais de pessoas com câncer em cuidados paliativos, o que ajudaria os profissionais de saúde a reconhecer com mais facilidade as dificuldades de memória, concentração etc. apresentadas pelos doentes e, conseqüentemente, melhoraria o tratamento e cuidados prestados. Por favor, leia com atenção as informações a seguir sobre benefícios, riscos e implicações para auxiliar sua decisão de participar deste estudo.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DOS SUJEITOS DA PESQUISA

1. O estudo não oferece risco.
2. Sua participação é voluntária
3. O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo.
4. Caso se sinta cansado durante a avaliação, pausas poderão ser feitas, assim como a interrupção total da sessão.
5. Não há benefício direto para o participante.
6. Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e equipe de pesquisadores envolvidos.
7. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.
8. Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.
9. Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição.

10. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS, TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para a Profa. Dra. Cibele Andrucioli de Mattos Pimenta no telefone (11) 3061-7544 ou Enfermeiro Juliano Santos (21) 97640080 ou entre em contato pelo e-mail jln@usp.br ou ainda entre em contato com a Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 – CEP 05403-000, Tel.: (0XX11) 3061-7544 – São Paulo – SP – Brasil.

Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo, também pode contar com um contato imparcial do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta instituição. Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: (0XX11)3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: (0XX11) 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar deste protocolo de pesquisa.

Assinatura do sujeito de pesquisa ou responsável legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do Pesquisador

(Carimbo ou nome legível)

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE B

Ficha de Identificação – Pacientes/Acompanhantes (1ª Avaliação)

NOME:		
Sexo: {SXPAC}	1. Masculino	2. Feminino
Estado Civil: {ECPAC}	1. Com Companheiro (a)	2. Sem Companheiro (a)
Data de Nascimento: {DTNASPAC} ____/____/____		
Última Série Concluída na Escola: {ESCLPAC} _____		
Sítio do tumor primário (Pacientes): _____		
Pacientes – Critérios de Inclusão		
1) Quimioterapia paliativa / Unidade de Cuidados Paliativos; 2) Escala de Karnofsky (KPS) maior ou igual a 40%; 3) Capacidade de comunicação verbal e compreensão preservadas; 4) Idade entre 18 e 65 anos 5) No mínimo quatro anos de escolaridade		
Pacientes – Critérios de Exclusão		
1) Alterações motoras nos membros superiores – Perguntar ao pacientes: “Você tem alguma dor ou alteração de movimentação ou de sensibilidade nos ombros e/ou braços?” 0. Não 1. Sim 2) Deficientes visuais e/ou auditivos – Perguntar ao paciente: “Você tem dificuldade para ver e/ou ouvir?” 0. Não 1. Sim “Usa óculos ou aparelho auditivo?” 0. Não 1. Sim “Com óculos ou aparelho auditivo você vê e/ou ouve bem?” 0. Não 1. Sim		
Acompanhantes – Critérios de Inclusão		
1) Acompanhante de Paciente 2) Idade igual ou superior a 18 anos 3) No mínimo quatro anos de escolaridade		
Acompanhantes – Critérios de Exclusão		

1) Ter diagnóstico de doença mental (Alterações cognitivas – MEEM e Depressão - HADS)		
2) Ter ingerido álcool ou drogas ilícitas (maconha, cocaína, heroína, êxtase, craque etc.) nas últimas 24 horas		
3) Alterações motoras nos membros superiores – Perguntar ao pacientes: “Você tem alguma dor ou alteração de movimentação ou de sensibilidade nos ombros e/ou braços?”		
0. Não	1. Sim	
4) Deficientes visuais e/ou auditivos – Perguntar ao paciente:		
“Você tem dificuldade para ver e/ou ouvir?”		0. Não 1. Sim
“Usa óculos ou aparelho auditivo?”		0. Não 1. Sim
“Com óculos ou aparelho auditivo você vê e/ou ouve bem?”		0. Não
1. Sim		
O Participante Preenche os Critérios?	0. Não	1. Sim
Em caso de 1 (SIM), Prossiga, Em caso de 0 (NÃO) na questão anterior, Qual o Motivo? _____		
Em relação a Participação no Estudo:		
1. Aceitou	2. Recusou	3. Interrompeu
Se o participante aceitou, prossiga para Ficha de Avaliação dos Sintomas		

APÊNDICE C

Ficha de Avaliação – Pacientes (1ª Avaliação)

NOME: {NMPAC} _____						
Registro do Prontuário: {NPRONT} _____						
Endereço: {ENDPAC} _____						
Telefone: {TELPAC} _____						
Renda Familiar Mensal: R\$ {RFMPAC} _____ / Nº. dependentes: {PDPAC} _____						
Sítio do Tumor Primário: {STTP}						
Mama	1	Reto	4	Outros?	7	Qual?
Próstata	2	Linfoma	5			
Colón	3	Pulmão	6			
Estadiamento: {EC} T ____ N ____ M ____ (data: ____/____/____)						
Locais de Metástase: {LM} _____						
Tratamento Atual: {TTOAT}		Não	Sim	Nome/Local	Dose	Ciclo/Sessão
Quimioterapia		0	1			
Radioterapia		0	1			
Hormonoterapia		0	1			
Data do Início do Tratamento: {DTITTO} ____/____/____						
Peso/Altura: {PSALT} ____/____						
Co-Morbidades: {CMBD} 0. Não 1. Sim						
Qual?						
Você está sentindo dor agora? {DAG} 1. Sim 2. Não						
Se sim, Quanto é a sua dor agora? [0 (sem dor) – 10 (pior dor imaginável)]: ____						
Quantas horas você dormiu na última noite? {HUN} _____						
Acordou descansado? {ADSC} 1. Sim 2. Não						
Quão descansado você se sentiu? [0 (sem descanso) – 10 (completamente descansado)] ____						
Pictograma de Fadiga: {PCTPAC} A ₁ _____ / B ₁ _____						
Karnofsky: {KPS} _____ %						
Está com acompanhante? {PSAC} 1. Sim 2. Não						
Faz uso de Medicamentos?: {FUMPAC} 1. Sim 2. Não						

NOME:{NMPAC}_____ Registro do prontuário:
 {NPRONT}_____

DADOS DAS MEDICAÇÕES EM USO

Medicação	Dose Diária	Via	Hora da última dose	Frequência
{MEDCÇ1}	{DOSE1}	{VIA1}	{HUD1}	{FREQ1}
{MEDCÇ2}	{DOSE2}	{VIA2}	{HUD2}	{FREQ2}
{MEDCÇ3}	{DOSE3}	{VIA3}	{HUD3}	{FREQ3}
{MEDCÇ4}	{DOSE4}	{VIA4}	{HUD4}	{FREQ4}
{MEDCÇ5}	{DOSE5}	{VIA5}	{HUD5}	{FREQ5}

APÊNDICE D

Ficha de Avaliação – Acompanhantes (1ª Avaliação)

NOME: {NMAF} _____				
Endereço: {ENDAF} _____				
Telefone: {TELAF} _____				
Renda Familiar Mensal: R\$ {RFMPAC} _____ / Nº. dependentes: {PDPAC} _____				
Peso/Altura: {PSALT} _____/_____				
Faz uso de Medicamentos?: {FUMAF} 1. Sim 2. Não				
Medicação	Dose Diária	Via	Hora da última dose	Frequência
{MEDCÇ1}	{DOSE1}	{VIA1}	{HUD1}	{FREQ1}
{MEDCÇ2}	{DOSE2}	{VIA2}	{HUD2}	{FREQ2}
{MEDCÇ3}	{DOSE3}	{VIA3}	{HUD3}	{FREQ3}
{MEDCÇ4}	{DOSE4}	{VIA4}	{HUD4}	{FREQ4}

APÊNDICE E

Ficha de Avaliação – Pacientes / Acompanhantes (2ª Avaliação)

NOME:

{NMPAF} _____

Houve mudança das Medicamentos?: {FUMPAF} 1. Sim
2. Não

DADOS DAS MEDICAÇÕES EM USO

Medicação	Dose Diária	Via	Hora da última dose	Frequência
{MEDCÇ1}	{DOSE1}	{VIA1}	{HUD1}	{FREQ1}
{MEDCÇ2}	{DOSE2}	{VIA2}	{HUD2}	{FREQ2}
{MEDCÇ3}	{DOSE3}	{VIA3}	{HUD3}	{FREQ3}
{MEDCÇ4}	{DOSE4}	{VIA4}	{HUD4}	{FREQ4}

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – EEUSP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 418 - CEP 05403-000
Tel.: (011) 3061-7546/6698 - Fax: (011) 3061-7548 -
São Paulo - SP - Brasil
e-mail: edipeeq@usp.br

São Paulo, 17 de setembro de 2010.

Ilm.ª Sr.ª
Prof.ª Dr.ª Cibele Andrucioli de Mattos Pimenta

Ref.: Processo nº 955/2010/CEP-EEUSP

Prezada Senhora,

Em atenção à solicitação referente à análise do projeto "Validação de Instrumentos para Avaliação Cognitiva de Pacientes com Câncer em Cuidados Palliativos", informamos que o mesmo foi considerado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (CEP/EEUSP).

Analisado sob o aspecto ético-legal, atende às exigências da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Esclarecemos que após o término da pesquisa, os resultados obtidos deverão ser encaminhados ao CEP/EEUSP, para serem anexados ao processo.

Atenciosamente,

Maria Fat. Prado Fernandes
Prof.ª Dr.ª Maria de Fátima Prado Fernandes
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

DF
23/09/10

ANEXO B

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – ICESP

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

São Paulo 23 de setembro de 2010

Registro: NP 078/2010

Ref. Solicitação de execução de estudo.

"Validação de Instrumentos para Avaliação Cognitiva de Pacientes com Câncer em Cuidados Paliativos"

Pesquisador responsável: JULIANO DOS SANTOS

Prezado Pesquisador

Considerações e recomendações

Trata-se de um estudo prospectivo observacional com a finalidade de obtenção de mestrado, patrocinado pelo CNPQ com o objetivo de adaptar e validar os instrumentos de avaliação cognitiva Tempo de Reação Contínuo (*Continuous Reaction Time*) e Teste de Digitação (*Finger Tapping Test*), Extensão de Dígitos (*Digit Span Test*) e Teste de Trilhas (*Trail Making Test*), para o uso em pacientes com câncer em cuidados paliativos.

Responsabilidades do Pesquisador:

Enviar cópia da Ciência/aprovação do estudo referente a participação do ICESP;
Enviar cópia dos Relatórios Semestrais/Final do estudo;
Enviar lista mensal dos pacientes incluídos no estudo;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
Diretor Clínico

ANEXO C**Escala Visual Numérica (EVN) para Avaliação da Dor**

Quanto é a sua dor agora?

ANEXO D**Interface programa EKHO – Avaliação do Tempo de Reação****Continuous Reaction Time (CRT)**

10%	
50%	
90%	
Índice	

ANEXO E

Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

Orientação temporal – Pergunte ao entrevistado: (dê um ponto para cada resposta correta)

- () Que dia é hoje?
- () Em que mês estamos?
- () Em que ano estamos?
- () Em que dia da semana estamos?
- () Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)

Orientação espacial – Pergunte ao entrevistado: (dê um ponto para cada resposta correta)

- () Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão)
- () Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, ambulatório, própria casa)
- () Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?
- () Em que Cidade nós estamos?
- () Em que Estado nós estamos?

Memória Imediata – Eu vou dizer três palavras e você irá repiti-las a seguir: **carro, vaso, tijolo** (dê um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

- () Carro
- () Vaso
- () Tijolo

Cálculo: Subtração de 7 seriadamente (**100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7**). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se corrigir.

- () $100-7 = 93$
- () $93-7 = 86$
- () $86-7 = 79$
- () $79-7 = 72$
- () $72-7 = 65$

Evocação das Palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir – dê um ponto para cada resposta correta.

- () Carro
- () Vaso
- () Tijolo

Nomeação: peça ao sujeito para nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) – 1 ponto para cada resposta correta.

- () Caneta
- () Relógio

Repetição: Preste atenção – vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim “**Nem aqui, nem ali, nem lá**” – Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

() Repetiu a frase

() Não repetiu a frase

Comando: Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

() Pegue este papel com a mão direita

() Dobre-o ao meio

() Coloque-o no chão

Leitura: Mostre a frase escrita “**FECHE OS OLHOS**” e peça para o sujeito fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

() Fechou os olhos

() Não fechou os olhos

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

() Escreveu a frase

() Não escreveu a frase

Cópia do desenho: Mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos), formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)

() Copiou o desenho corretamente

() Não copiou o desenho corretamente

Escore Total: ____ / 30

ANEXO F

Pictograma de Fadiga

Quanto cansado você se sentiu na última semana?

Nada cansado

Um pouquinho
cansado

Moderadamente
cansado

Muito cansado

Extremamente
cansado

Quanto a sensação de cansaço te impede de fazer o que
você quer fazer?

Eu consigo
fazer tudo que
habitualmente
faço

Eu consigo
fazer quase
tudo que
habitualmente
faço

Eu consigo
fazer algumas
das coisas
que
habitualmente
faço

Eu só faço o
que tenho que
fazer

Eu consigo fazer
muito pouco

ANEXO G

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na **última semana**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

MARQUE APENAS UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA.

1. Eu me sinto tenso ou contraído:
☐ () A maior parte do tempo
☐ () Boa parte do tempo
☐ () De vez em quando
☐ () Nunca
2. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
☐ () Sim, do mesmo jeito que antes
☐ () Não tanto quanto antes
☐ () Só um pouco
☐ () Já não sinto mais prazer em nada
3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
☐ () Sim, e de um jeito muito forte
☐ () Sim, mas não tão forte
☐ () Um pouco, mas isso não me preocupa
☐ () Não sinto nada disso
4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
☐ () Do mesmo jeito que antes
☐ () Atualmente um pouco menos
☐ () Atualmente bem menos
☐ () Não consigo mais
5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:
☐ () A maior parte do tempo
☐ () Boa parte do tempo
☐ () De vez em quando
☐ () Raramente

6. Eu me sinto alegre:
- ☐ () Nunca
 - ☐ () Poucas vezes
 - ☐ () Muitas vezes
 - ☐ () A maior parte do tempo
7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
- ☐ () Sim, quase sempre
 - ☐ () Muitas vezes
 - ☐ () Poucas vezes
 - ☐ () Nunca
8. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
- ☐ () Quase sempre
 - ☐ () Muitas vezes
 - ☐ () De vez em quando
 - ☐ () Nunca
9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago
- ☐ () Nunca
 - ☐ () De vez em quando
 - ☐ () Muitas vezes
 - ☐ () Quase sempre
10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
- ☐ () Completamente
 - ☐ () Não estou mais me cuidando como eu deveria
 - ☐ () Talvez não tanto quanto antes
 - ☐ () Me cuido do mesmo jeito que antes
11. Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
- ☐ () Sim, demais
 - ☐ () Bastante
 - ☐ () Um pouco
 - ☐ () Não me sinto assim
12. Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
- ☐ () Do mesmo jeito que antes
 - ☐ () Um pouco menos do que antes
 - ☐ () Bem menos do que antes
 - ☐ () Quase nunca

13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
- () A quase todo momento
 - () Várias vezes
 - () De vez em quando
 - () Não sinto isso
14. Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
- () Quase sempre
 - () Várias vezes
 - () Poucas vezes
 - () Quase nunca