Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Marta Alexandra Marques Pereira

Impacto clínico, emocional, cognitivo e neuropsicofisiológico de um aroma hedónico em mulheres com cancro da mama a realizar quimioterapia: Implicações na qualidade de vida

julho de 2021

Impacto clínico, emocional, cognitivo e neuropsicofisiológico de um aroma hedónico em mulheres com cancro da mama a realizar quimioterapia: Implicações na qualidade de vida

Marta Alexandra Marques Pereira

UMinho | 2021

Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Marta Alexandra Marques Pereira

Impacto clínico, emocional, cognitivo e neuropsicofisiológico de um aroma hedónico em mulheres com cancro da mama a realizar quimioterapia: Implicações na qualidade de vida

Tese de Doutoramento
Doutoramento em Psicologia Aplicada

Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Maria da Graça Pereira
e do
Professor Doutor Pawel Izdebski

julho de 2021

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações
CC BY-NC-ND

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

AGRADECIMENTOS

"A vida pode ser comparada a um bordado que no começo da vida vemos pelo lado direito e, no final, pelo avesso. O avesso não é tão bonito, mas é mais esclarecedor, pois deixa ver como são dados os pontos" (Schopenhauer)

Obrigada a todos que permitiram que desse mais um ponto no meu "bordado". Cada um, à sua maneira e com a sua experiência, ajudou-me a colorir o meu bordado no lado direito, não esquecendo de robustecer o ponto do avesso.

Contudo, e não menosprezando o esforço de todos, quero destacar algumas pessoas que ao longo deste trajeto deixaram um ponto mais marcante no avesso do bordado.

À minha orientadora, à Professora Doutora Maria da Graça Pereira, agradeço-lhe a paciência, sapiência e ajuda, na prossecução e sucesso deste trabalho. Obrigada pela contínua contribuição no meu processo de aprendizagem pessoal e profissional.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Pawel Izdebski, agradeço-lhe toda a disponibilidade e ajuda, apesar da distância, na concretização deste trabalho.

À Professora Doutora Célia Moreira, agradeço a sua disponibilidade, conhecimento, objetividade e clareza com que abordou os números. Conseguimos falar sempre o mesmo idioma, pautado por profundas reflexões, as quais estão plasmadas neste trabalho final.

À Professora Doutora Cristina Nogueira Silva e Professor Doutor Alberto Dias agradeço o seu apoio incondicional a este estudo e por demonstrarem a importância do trabalho interdisciplinar.

À minha família e ao Luís agradeço por todo apoio e por tornarem este momento possível. Não foi um percurso fácil, pelo contrário, foi sinuoso e íngreme, mas com a vossa ajuda, consegui debelar todos os obstáculos físicos e psíquicos.

A todas as minhas amigas, em particular à Gabriela Ferreira, Helena Mendonça, Margarida Vilaça, Sílvia Lopes e Tânia Freitas agradeço profundamente o vosso apoio, camaradagem e empatia ao longo deste trajeto.

Este trabalho, conduzido no Centro de Investigação em Psicologia, Escola de Psicologia, Universidade do Minho, foi suportado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), através da Bolsa de Doutoramento SFRH/BD/137321/2018. Esta bolsa foi financiada por verbas do Orçamento de Estado do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior e por verbas do Fundo Social Europeu, ao abrigo do Quadro Estratégico Comum, através, nomeadamente, do Programa Operacional do Capital Humano.

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Impacto clínico, emocional, cognitivo e neuropsicofisiológico de um aroma hedónico em mulheres com cancro da mama a realizar quimioterapia: Implicações na qualidade de vida

RESUMO

O cancro da mama é um importante problema de saúde pública, pela morbilidade e mortalidade associada, continuando a ser o cancro mais comum nas mulheres, a nível europeu. O tratamento de quimioterapia, ao longo da trajetória da doença, é dos momentos mais temidos pelas mulheres, quer pelos efeitos colaterais associados quer pelo impacto na qualidade de vida. O presente trabalho apresenta um *design* longitudinal e prospetivo, contemplando cinco momentos de avaliação: M0 – momento baseline, antes do tratamento de quimioterapia; M1 – 2º. ciclo de quimioterapia; M2 – 3º. ciclo; M3 – 4º. ciclo e M4 – 3 meses após o término do tratamento de quimioterapia. O objetivo geral visou compreender o impacto de um aroma hedónico em variáveis clínicas, emocionais, cognitivas e neuropsicofisiológicas de mulheres com cancro da mama a realizar tratamento de quimioterapia, no sentido de informar a intervenção com o objetivo de diminuir a ansiedade e depressão e promover a qualidade de vida. Este trabalho envolveu uma amostra de 115 mulheres com cancro da mama em estadio inicial, avaliadas em quatro hospitais da zona norte. O estudo 1 revelou que a qualidade de vida no início do tratamento (M1) não foi afetada apenas pelos efeitos colaterais da quimioterapia, mas pelo efeito cumulativo, resultante, também de fatores que precedem o tratamento (M0). O estudo 2 que é um estudo clínico, controlado e randomizado (RCT), revelou diferenças, nos resultados primários (ansiedade, depressão e qualidade de vida), entre o grupo experimental que inalou o aroma hedónico (óleos essenciais) durante a sessão de quimioterapia e o grupo controlo que apenas realizou o tratamento de quimioterapia, comparando o M1 com o M3. A intervenção com o aroma hedónico assumiu um papel moderador. Finalmente, o estudo 3, que decorre do estudo 2 revelou, no grupo de controlo, a predição temporal da ansiedade M1 em relação à ansiedade durante a intervenção (M3) bem como em relação à depressão e qualidade de vida (M4). No grupo experimental, o papel precursor da ansiedade (M3) em relação à depressão e qualidade de vida (M4) não foi encontrado, mas apenas a predição temporal da ansiedade M1 para a ansiedade durante a intervenção (M3). Por fim, são propostas sugestões para investigações futuras e descritas as implicações teóricas e para a prática clínica, assim como, o impacto societal do estudo na sua globalidade.

Palavras-Chaves: Aroma hedónico; Cancro da mama; Qualidade de vida; Quimioterapia adjuvante.

Clinical, emotional, cognitive, and neuropsychophysiological impact of a hedonic aroma in women with breast cancer undergoing chemotherapy: Implications on quality of life

ABSTRACT

Breast cancer is an important public health issue due to its associated morbidity and mortality, still being the most common cancer among women, in Europe. In the course of the disease, chemotherapy is one of the moments women fear the most, because of the associated side effects and its impact on quality of life. This study has a longitudinal and prospective design, comprising five assessment moments: M0 –baseline moment, prior to chemotherapy; M1 – 2nd round of chemotherapy; M2 – 3rd round; M3 – 4th round, and M4 – three months after finishing chemotherapy. The overall goal was to understand the impact of a hedonic aroma on clinical, emotional, cognitive, and neuropsychophysiological variables in women with breast cancer undergoing chemotherapy, in order to inform intervention to decrease anxiety and depression and to promote quality of life. This study involved a sample of 115 women with early-stage breast cancer, assessed in four hospitals in the North of Portugal. Study 1 showed that quality of life when treatment begins (M1) was not only affected by chemotherapy side effects but by the accumulative effect as well, resulting from factors preceding treatment (M0). Study 2, a clinica, controlled and randomised trial (RCT), revealed differences in the primary outcomes (anxiety, depression and quality of life) between the experimental group that inhaled the hedonic aroma (essential oils) during the chemotherapy session, and the control group which only underwent chemotherapy, comparing M1 to M3. Intervention with the hedonic aroma had a moderating role. Finally, study 3, which follows from study 2 showed, in the control group, the temporal prediction of anxiety M1 to anxiety during the intervention (M3) and its temporal prediction regarding depression and quality of life (M4) as well. In the experimental group, the precursor role of anxiety M3 regarding depression and quality of life (M4) was not found, but only the temporal prediction of anxiety M1 to anxiety during the intervention (M3). Suggestions for future research are proposed and the theoretical and clinical practice implications are described, as well as, the societal impact of the study as a whole.

Keywords: Hedonic aroma; Breast cancer; Quality of life; Adjuvant chemotherapy.

ÍNDICE

Introdução 1

Parte I. Enquadramento Teórico 4

1. Cancro da Mama 5

1.1. Anatomia da Mama e a Carcinogénese 5

1.2. Técnicas de Rastreio/Monitorização 6

1.3. Tipos de Carcinomas da Mama e Sistema TNM (Tumores, Nódulos e Metástases) 9

1.4. Fatores de Risco associados ao Cancro da Mama 13

1.5. Incidência e Prevalência na Europa e em Portugal 16

1.6. Tipos de Tratamento 18

2. Fatores Sociodemográficos e Clínicos de Prognóstico no Cancro da Mama 22

3. Impacto Psicossocial e Neurofisiológico do Cancro da Mama na Mulher 25

3.1. Variáveis Psicossociais 25

3.1.1. Ansiedade, Depressão e *Distress* Psicológico 25

3.1.2. Perceções da Doença 29

3.1.3. Autoeficácia para o *Coping* 31

3.1.4. Crenças acerca do Tratamento de Quimioterapia 34

3.1.5. Qualidade de Vida 37

3.2. Fatores Neuropsicofisiológios 40

3.2.1. Memória de Trabalho e Flexibilidade Cognitiva 40

3.2.2. Cortisol Salivar 43

4. Variáveis Psicossociais, Neuropsicofisiológicas e Óleos essenciais 46

5. Modelo teórico 50

5.1. Modelo transacional de *Stress* e *Coping* 50

Parte II. Enquadramento Metodológico 58

6. Metodologia 59

6.1. Objetivo Geral 59

6.2. Objetivos Específicos e Estudos 60

6.3. Participantes 61

6.3.1. Processo de Randomização 61

6.4. Procedimento Geral 82

6.5. Intervenção 83

6.6. Instrumentos de Avaliação 85

6.6.1. Variáveis Sociodemográficas e Clínicas 86

6.6.2. Variáveis Relacionadas com Sintomas e Efeitos Colaterais dos Tratamentos 87

6.6.3. Variável Afetiva 88
6.6.4. Variáveis Cognitivas 88
6.6.5. Variáveis Neuropsicológicas 91
6.6.6. Variável Fisiológica 92
6.6.7. Variáveis *Outcomes* Primários 94
6.7. Estudo de Validação do *Brief Version of the Cancer Behavior Inventory* 99
Parte III. Resultados e Discussão 121
7. Resultados e Discussão 122
7.1. Estudo 1 123
7.2. Estudo 2 150
7.3. Estudo 3 180
Parte IV. Conclusões Gerais 205
8. Conclusões 206
8.1. Limitações dos Estudos 209
8.2. Implicações Teóricas 211
8.3. Implicações para Investigações Futuras 213
8.4. Implicações para a Prática Clínica 216
8.5. Implicações Societais 220
9. Referências 221

Lista de Abreviaturas e Siglas

CDIS – Carcinoma Ductal *in situ*

CLIS – Carcinoma Lobular *in situ*

RM – Ressonância Magnética

CDI – Carcinoma Ductal Invasivo

CLI – Carcinoma Lobular Invasivo

TNM – Classificação dos Tumores Malignos

QSE – Quadrante superior externo/lateral

QII – Quadrante inferior interno/medial

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

RCT – Estudo Clínico, Controlado e Randomizado

GE – Grupo Experimental

GC – Grupo de Controlo

M0 – Momento Baseline (antes do tratamento de quimioterapia)

M1 – 2º. ciclo de tratamento de quimioterapia

M2 – 3º. ciclo de tratamento de quimioterapia

M3 – 4º. ciclo de tratamento de quimioterapia

M4 – 3 meses após o término do tratamento de quimioterapia

QLQ-C30 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

QLQ-BR23 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module

IPQ-B - Brief Illness Perception Questionnaire

CBI-B - Cancer Behavior Inventory-Brief

TMT A e B - Trail Making Test Part A e B

ET - Emotion Thermometers

BMQ – 2 - Beliefs about Medicines Questionnaire – Specific

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale.

Lista de Figuras

Figura 1 - Modelo transacional de *Stress* e *Coping* de Lazarus e Folkman adaptado ao estudo 1 55

Figura 2 - Modelo transacional de *Stress* e *Coping* de Lazarus e Folkman adaptado ao estudo 2 56

Figura 3 - Modelo transacional de *Stress* e *Coping* de Lazarus e Folkman adaptado ao estudo 3 57

Figura 4 - Visão Geral e Cronológica do Estudo 64

Figura 5 - Fluxograma CONSORT do recrutamento e randomização das participantes aos grupos do estudo 85

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização e balanceamento sociodemográfico e clínico por grupo 62

Tabela 2 - Caracterização sociodemográfica da amostra total nos cinco momentos de avaliação 65

Tabela 3 - Caracterização sociodemográfica da amostra por grupos (experimental e controlo) nos cinco momentos de avaliação 67

Tabela 4 - Caracterização clínica da amostra total nos cinco momentos de avaliação ... 69

Tabela 5 - Caracterização clínica da amostra por grupos (experimental e controlo) nos cinco momentos de avaliação 72

Tabela 6 - Caracterização neuropsicofisiológica da amostra total nos cinco momentos de avaliação 75

Tabela 7 - Caracterização neuropsicofisiológica da amostra por grupos nos cinco momentos de avaliação 78

Tabela 8 - Instrumentos de avaliação utilizados nos cinco momentos de avaliação 97

Introdução

O cancro da mama é um importante problema de saúde pública, pela morbilidade e mortalidade associada, principalmente nos países desenvolvidos, continuando a ser o cancro mais comum nas mulheres, a nível europeu (Dafni et al., 2019; Ferlay et al., 2018).

Em termos de incidência do cancro da mama, Portugal segue a tendência verificada a nível Europeu com um aumento em 2018 (Ferlay et al., 2013, 2018). Contudo, a par da Espanha, apresenta uma diminuição do número de mortes por cancro da mama (Ferlay et al., 2013, 2018), tendência que, apesar de ser menos expressiva, é geral nos países europeus (Ferlay et al., 2013), provavelmente, como resultado de um diagnóstico e modalidades de tratamento mais precoces, eficazes e agressivos. Verifica-se, desta forma, um aumento da esperança de vida nas doentes com cancro da mama e, por inerência, surge uma maior ênfase nos resultados a longo prazo (ex.: qualidade de vida) (Hopwood et al., 2007; Mierzynska et al., 2020; Paraskevi, 2012; Schoormans et al., 2015), assim como, fatores que poderão promover este construto. O aumento da esperança média de vida, o aumento das expectativas de uma vida digna e o interesse político na redução das despesas públicas suscitaram o interesse internacional pela qualidade de vida (Brown, 2015; Haraldstad et al., 2019).

O tratamento de quimioterapia, ao longo da trajetória da doença, é dos momentos mais temidos pelas mulheres, quer pelos efeitos colaterais associados ao mesmo (ex.: alopecia, náuseas, vómitos, entre outros), quer pelo impacto que tais efeitos despoletam na sua rotina diária (ex.: profissão, familiar, social) e, por último, na sua qualidade de vida.

Decorrente da revisão da literatura e do contacto com profissionais que trabalham próximo de doentes com cancro da mama foi possível constatar algumas lacunas, assim como o surgimento de algumas questões de investigação que ancoraram o trabalho que se desenvolveu ao longo destes anos. Assim, foi possível constatar o enfoque, em termos de estudos internacionais, no tratamento de quimioterapia, sobretudo em termos dos fatores que estão relacionados com a qualidade de vida. Todavia, é importante perceber de que forma os momentos interventivos que antecedem o tratamento de quimioterapia adjuvante (ex.: cirurgia) podem ter consequências a médio prazo na qualidade de vida das mulheres com cancro da mama (ex.: durante o tratamento de quimioterapia), de acordo com o modelo de Lazarus e Folkman (1987). Este estudo é importante por envolver uma perspetiva longitudinal e não apenas transversal, como acontece na maioria dos estudos (ex.: Jang & Kim, 2018; Northouse et al., 2002; Zou et al., 2014). De facto, é importante olhar para a trajetória da doença oncológica como um *continuum*, e não meramente como um trajeto fragmentado e dissociado da anterior fase.

O momento de tratamento de quimioterapia, o mais longo na trajetória da doença, traduz-se, também, numa sobrecarga química para as mulheres com cancro da mama. A polifarmácia é muito prevalente entre os doentes oncológicos (Alwhaibi et al., 2020), quer pela medicação administrada antes do tratamento de quimioterapia (dexametasona e antiemético); pelos citostáticos usados no tratamento (ex.: classe das antraciclinas e taxanos); pela medicação prescrita para atenuar o impacto dos efeitos colaterais (náuseas, vómitos, dores de cabeça, ansiedade, depressão); quer pela medicação diária devido às comorbilidades pré-existentes (Balducci et al., 2013). Apesar da polifarmácia poder ser um recurso necessário para controlar os efeitos adversos decorrentes dos tratamentos, assim como, as múltiplas condições de saúde dos pacientes, é uma realidade preocupante para os profissionais de saúde (Alwhaibi et al., 2020). A múltipla prescrição médica pode representar um fator de risco pelas interações medicamentosas, por piorar algumas condições clínicas preexistentes (ex.: dexametasona e a diabetes), diminuição da adesão à medicação, afetar resultados clínicos relacionados com o cancro (Balducci et al., 2013) e declínio cognitivo (Niikawa et al., 2016). Desta forma, a polifarmácia pode exacerbar uma descontinuação precoce do tratamento de quimioterapia (Maggiore et al., 2011), representar maior risco de hospitalização (Klepin et al., 2016; Maggiore et al., 2011) e piores resultados de saúde a longo prazo, repercutindo-se, muitas vezes, num aumento significativo de prescrição farmacológica nos sobreviventes do cancro (Keats et al., 2020) e num aumento dos custos ao nível da saúde (pessoal e de sistema público) (Halli-Tierney et al., 2019; Levy & Barney, 2016; Murphy et al., 2018). Assim, o recurso a terapias complementares inócuas e naturais, pode ser extremamente importante, para atenuar esta sobrecarga química

Nesta conjuntura, os óleos essenciais hedónicos, podem assumir-se como um recurso complementar, a médio e a longo prazo, para suprimir os vastos efeitos colaterais do tratamento de quimioterapia, face ao seu reconhecimento, com evidência científica, como uma técnica com implicações a nível emocional e fisiológico (Ali et al., 2015; Angelucci et al., 2014). Para além do exposto, face a outros estímulos sensoriais, os estímulos olfativos assumem-se como os mais poderosos estímulos a nível emocional (Berthold-Losleben et al., 2018; Royet et al., 2000) pela sua conexão direta ao sistema límbico (Champney, 2016; Rolls, 2015) e, desta forma, aos sistemas fisiológico e endócrino (Lovallo, 2016).

Apesar de existir alguma literatura internacional sobre o impacto de um aroma hedónico (óleos essenciais) nos efeitos colaterais físicos e emocionais do tratamento de quimioterapia, em mulheres com cancro da mama, em Portugal não existem estudos clínicos a este nível. Este facto, aliado a alguma inconsistência nos resultados demonstrados nos estudos internacionais, motivaram a conceção do

objetivo geral deste estudo. Assim, o presente estudo é pioneiro em Portugal e, também, a nível internacional, pela conjugação de variáveis estudadas. Este estudo também se destaca por dois fatores cruciais que nortearam a sua conceção: (1) valorização do fator hedónico do óleo que constitui uma parte importante do efeito (Herz, 2009; Schneider, 2016); e (2) a consciencialização do risco acrescido de induzir uma resposta condicionada ao introduzir um estímulo neutro num contexto adverso, à luz da teoria do condicionamento clássico de Pavlov. Assim, optou-se pela escolha de óleos essenciais hedónicos que não estivessem facilmente presentes na rotina diária e implementou-se a auto-seleção dos óleos em cada sessão de intervenção.

O presente estudo em torno do impacto a médio (mês e meio) e a longo prazo (em média 5 meses) de um aroma hedónico (óleos essenciais) numa panóplia de fatores subjacentes ao tratamento de quimioterapia adjuvante em mulheres com cancro da mama, desenvolveu-se, principalmente, em quatro partes:

- A primeira parte incidirá no enquadramento teórico, quer numa perspetiva mais médica, onde se abordará sucintamente, a anatomia da mama, técnicas de imagem, fatores de risco, incidência na Europa e em Portugal e tipos de tratamento; quer numa perspetiva mais neuropsicofisiológica, onde serão analisadas as variáveis psicológicas, cognitivas, neuropsicológicas e fisiológicas elencadas para o presente estudo, assim como, a revisão literária dos óleos essenciais. Por fim, e ainda inserido nesta primeira parte, será descrito o modelo teórico que serviu de substrato aos estudos desenvolvidos;
- A segunda parte centrar-se-á na descrição da investigação desenvolvida para dar resposta aos objetivos delineados, caraterizando a metodologia do estudo clínico, controlado e randomizado (RCT) e a amostra (grupos de estudo controlo e experimental) ao nível das variáveis sociodemográficas, clínicas e neuropsicofisiológicas, assim como, os procedimentos desenvolvidos e os instrumentos de avaliação utilizados;
- A terceira parte [1] corresponderá à apresentação dos estudos desenvolvidos com o intuito de dar resposta aos objetivos elencados na segunda parte, assim como, as conclusões inerentes aos mesmos;
- Por fim, na quarta parte constam as conclusões gerais, limitações e implicações futuras dos estudos desenvolvidos, para a prática clínica e investigação, bem como, societal.

[1] Importa ressaltar que as diferenças existentes entre os estudos no que concerne à formatação, organização, estilo de escrita, citações e referências bibliográficas ocorrem devido ao cumprimento das diferentes normas das revistas científicas, nas quais os estudos foram submetidos e/ou publicados.

1. Cancro da Mama

1.1. Anatomia da Mama e a Carcinogénese

A mama feminina adulta está localizada entre a segunda e a sexta/sétima costela no plano vertical e entre o bordo esternal e a linha axilar média. A mama é composta pela pele, camada mais superficial, a qual se funde com a fáscia superficial, estando interligada de forma contínua com a fáscia superficial abdominal e cervical e junta com a fáscia profunda, envolvendo o parênquima mamário (Cronin & Gemignani, 2018; Skandalakis et al., 2004). O parênquima mamário é formado por três tipos principais de tecido: tecido glandular epitelial, tecido conjuntivo (estroma) e o tecido adiposo. O complexo areolo-mamilar é constituído pelo grande canal lactífero (2-4 mm). A aréola é constituída por glândulas sebáceas, sudoríparas e acessórias que formam os tubérculos de Montgomery, assim como pelas fibras musculares lisas em tecido conjuntivo denso. Estas fibras estendem-se até ao mamilo, sendo responsáveis pela ereção do mesmo (Cronin & Gemignani, 2018; McGuire, 2019; Parker et al., 2019).

Em relação às estruturas neurovasculares, a artéria mamária interna e a artéria torácica lateral e suas tributárias são responsáveis pelo fornecimento de sangue à mama. Ao nível das estruturas linfáticas, o plexo de Sappey é um linfático superficial de referência que drena a pele da mama e do complexo mamilo-areola. Mais especificamente, 97% dos linfáticos, são responsáveis por drenarem da mama para a axila e os restantes 3% para os gânglios linfáticos mamários internos (Cronin & Gemignani, 2018; McGuire, 2019).

A axila é outra componente importante na anatomia mamária e na avaliação perante um carcinoma mamário sendo um compartimento piramidal entre a extremidade superior e as paredes torácicas, estando contígua à mama. Desta forma, a axila mantém uma ligação direta com a mama, uma vez que a principal via de drenagem linfática da mama é através dos gânglios linfáticos axilares (Cronin & Gemignani, 2018; McGuire, 2019). A axila é constituída por quatro margens: lateral, medial, anterior e posterior (Bland et al., 2018). Dentro da axila, existem vários grupos de gânglios linfáticos, os quais estão agrupados como gânglios apicais ou subclaviculares (localizados medialmente ao músculo do pequeno peitoral) ou como gânglios linfáticos das veias axilares (estendem-se ao longo da veia axilar entre o peitoral menor e o úmero) (McGuire, 2019). Respeitante à dissecação da axila importa destacar, de acordo com a sua relação com o músculo peitoral menor, três níveis de gânglios linfáticos (Recht, 2011). Os gânglios linfáticos de nível I abrangem os gânglios linfáticos mamários externos, subescapulares e laterais axilares e encontram-se localizados lateralmente à borda do peitoral menor. Os gânglios linfáticos de nível II incluem os gânglios linfáticos axilares centrais e estão localizados,

posteriormente, ao pequeno peitoral. Por fim, os gânglios de nível III incluem os gânglios linfáticos subclaviculares ou apicais, os quais são mediais e superiores aos peitorais menores (Cronin & Gemignani, 2018; McGuire, 2019). Em termos de número de gânglios linfáticos contabilizou-se, durante uma mastectomia radical modificada, um número máximo de 50, contemplando os gânglios linfáticos de nível I, II e III (McGuire, 2019).

Em termos de estruturas intra-axilares encontramos: (1) veia axilar, (2) o nervo toracodorsal/nervo subescapular médio/feixe neurovascular, que inerva o músculo latíssimo dorsal; (3) nervo torácico longo/feixe neurovascular que inerva o músculo serrado anterior; e (4) nervos intercostobraquiais, que proporcionam uma inervação sensorial para a porção medial do braço (McGuire, 2019).

Em relação à fisiologia da mama, o seu desenvolvimento é estimulado por uma variedade de hormonas, sendo o estrogénio e a progesterona as principais hormonas responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento da glândula mamária. Mais especificamente, o estrogénio estimula o desenvolvimento ductal e a progesterona o desenvolvimento lobular e diferenciação epitelial (McGuire, 2019; Sun, Bostanci et al., 2018). A libertação destas hormonas, no início da puberdade, é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). A prolactina, outra hormona importante na fisiologia da mama durante a gravidez e a lactação, é responsável pelo desenvolvimento epitelial e lactogénese na mama sendo produzida pela glândula hipófise. Após a menopausa, há uma redução do parênquima mamário, o qual é substituído por tecido adiposo, assim como, ocorre uma diminuição do número de canais linfáticos através do parênquima mamário (Bland et al., 2018; McGuire, 2019).

A mama adulta desenvolve-se de forma cónica, com tecido epitelial em cada quadrante da mesma: quadrante superior externo/lateral (QSE), quadrante superior interno/medial, quadrante inferior externo/lateral e quadrante inferior interno/medial (QII). É no QSE que surge mais frequentemente as neoplasias mamárias, circunscrevendo mais de metade dos tumores benignos e malignos, uma vez que contém significativamente mais tecido epitelial (Chan et al., 2017).

1.2. Técnicas de Rastreio/Monitorização

Muitas vezes, o cancro da mama, em fase precoce, é negligenciado pelas pacientes, devido à falta de sintomas e sinais típicos que permitam sinalizar uma doença da mama. Só em fases mais avançadas é que são habitualmente detetados sinais típicos de cancro da mama, como: nódulo mamário, secreção mamilar; alterações na pele da mama; atipias no mamilo e aréola e adenopatias axilares (Zhang et al., 2012).

As técnicas de rastreio têm como objetivo a identificação conjeturável da doença não reconhecida por meio de outros testes ou exames que podem ser aplicados rapidamente (World Health Organization [WHO], n.d.). Desta forma, uma boa técnica de rastreio é aquela que revela sensibilidade para a deteção de um elevado número de cancros e tem uma taxa de falsos-positivos baixa, para que as mulheres não sejam sujeitas a exames complementares e testes de diagnóstico desnecessários (Shetty, 2013). Um bom exemplo é o rastreio mamográfico, uma técnica de imagem médica com o objetivo de avaliar, através da radiação ionizante, o parênquima mamário, indagando nódulos ou agrupamento de microcalcificações (Ganott et al., 2016). O rastreio mamográfico apresenta uma elevada especificidade (80-90%) e sensibilidade (74-95%) para o diagnóstico do cancro da mama (Benito et al., 2010; Pisano et al., 2008), embora as mesmas diminuam em pacientes com mamas densas (Freer, 2015; Sardanelli et al., 2016).

Há evidências da eficácia da técnica da mamografia na redução da mortalidade (cerca de 30-40%) nas mulheres que se submetem a este rastreio, comparativamente às mulheres que não realizaram (Coldman et al., 2007; Sardanelli et al., 2016; Tabár et al., 2011).

De acordo com as diretrizes da *American Cancer Society* (2020), baseado na evidência científica, a mamografia deve ser realizada anualmente a partir dos 45 até aos 54 anos em mulheres que apresentem um risco médio de desenvolver cancro da mama. A partir dos 55 anos de idade, a diretriz preconiza que as mulheres devem ser rastreadas de dois em dois anos, embora o rastreio anual seja lícito. Em Portugal, o rastreio bienal e gratuito implementado na Administração Regional de Saúde Norte, com o apoio da Liga Portuguesa Contra o Cancro, abrange a faixa etária dos 50 aos 69 anos de idade (Liga Portuguesa Contra o Cancro, n.d). Habitualmente, utiliza-se a mamografia em diferentes circunstâncias: (1) quando uma paciente revela sinais ou sintomas clínicos de doença da mama (ex: nódulo mamário, rigidez mamária, secreção mamilar, alterações na pele, dor na mama ou inchaço) (Zhang et al., 2012); (2) quando se pretende realizar uma avaliação mais profunda, devido a um resultado mamográfico suspeito ou perante microcalcificações, recorrendo-se a uma biopsia estereotáxica (Yilmaz, 2019); (3) *follow-up* de lesões benignas; (4) após reconstrução da mama; ou (5) durante o tratamento e *follow up* do cancro da mama (Zhang et al., 2012).

A ecografia mamária é outra técnica não invasiva e indolor de rastreio imagiológico que é viável em algumas destas situações: (1) primeiro exame (antes da mamografia ou ressonância magnética) para avaliação de um nódulo palpável em mulheres menores de 30 anos e com maior densidade mamária (Geisel et al., 2018; Yilmaz, 2019; Zhang et al., 2012); (2) avaliação de uma massa demonstrada na mamografia, colmatando possíveis dúvidas (Yilmaz, 2019); (3) orientação na biópsia da

mama para estudo imunohistoquímico pré-cirúrgico e citologia aspirativa por agulha fina ou microbiópsia dos gânglios linfáticos (Guo et al., 2018; Selvi, 2015a); (6) avaliação de implantes mamários (Yilmaz, 2019); (7) avaliação de lactantes e gestantes (Zhang et al., 2012); (8) *follow up* de lesões com baixa suspeição (Yilmaz, 2019); e (9) avaliar a resposta à quimioterapia neoadjuvante (Yilmaz, 2019). Contudo, a ecografia apresenta limitações, uma vez que depende da perícia/experiência do radiologista/técnico; tem um reduzido campo de visão (Vourtsis & Berg, 2019) e não deteta microcalcificações (Cronin & Gemignani, 2018).

Não sendo uma técnica *standard* no rastreio do cancro da mama, a ressonância magnética (RM) pode ser vista como uma ferramenta complementar ao uso de mamografia e ecografia, principalmente em mulheres que foram diagnosticadas com cancro da mama, auxiliando na medição tumoral, procura de outros tumores na mama *ipsi* e contralateral (Choudhery et al., 2020; Radhakrishna et al., 2018), assim como em mulheres de elevado risco hereditário (Cronin & Gemignani, 2018; Kuhl et al., 2005; Lehman et al., 2005; Radhakrishna et al., 2018; Sardanelli et al., 2007).

Existem outras ferramentas de rastreio imagiológico para o cancro da mama, como a termografia, a cintilografia, a tomografia por emissão de positrões, a transiluminação, a tomografia de impedância elétrica ou de imagem ótico (Ganott et al., 2018).

Outra forma de rastreio que não é imagiológico, mas que no passado era igualmente importante para a prevenção e deteção precoce desta doença, é o autoexame da mama e axila. O autoexame devia ser realizado mensalmente pela mulher (Dündar et al., 2006; Secginli & Nahcivan, 2006), em posição vertical (Cronin & Gemignani, 2018) e constituía um método simples e não invasivo (Shetty, 2013). Contudo, nos últimos anos o autoexame deixou de ser uma recomendação, em qualquer faixa etária, de acordo com as diretrizes da *American Cancer Society* (2015). Mais do que o autoexame, hoje fala-se do conceito da consciência da mama que não implica instruções formais. Recomenda-se que as mulheres estejam familiarizadas com as suas mamas e atuem perante qualquer mudança (Bevers et al., 2020).

Deste modo, as técnicas de rastreio são fundamentais, uma vez que um diagnóstico precoce possibilita um melhor prognóstico, necessitando de uma menor carga de tratamentos, com maior benefício para a saúde das mulheres e, por inerência, para a sociedade (Shetty, 2013).

Em Portugal foi implementado o Programa Nacional de Rastreio de Cancro da Mama, desenvolvido em colaboração com a Direção Geral da Saúde, integrando os Cuidados de Saúde Primários e a Liga Portuguesa Contra o Cancro. Esta iniciativa, implementada desde 1986, inicialmente apenas na Região Centro do País, abrange, atualmente, praticamente todo o país (região norte, centro e sul). Utiliza unidades móveis ou fixas que se deslocam de 2 em 2 anos aos concelhos e aos centros de saúde locais.

Todas as mulheres que se encontram em idade rastreável, ou seja, entre os 50 e 69 anos e inscritas nas Unidades de Saúde são convidadas via carta para realizar gratuitamente uma mamografia (Liga Portuguesa Contra o Cancro, n.d).

1.3. Tipos de Carcinomas da Mama e Sistema TNM (Tumores, Nódulos e Metástases)

A maioria das massas detetadas, mediante as técnicas de rastreio clínico, são lesões epiteliais, que incluem: doença fibroquística da mama, hiperplasia e carcinoma mamário *in situ* ou invasivo. Apesar de existirem vários tipos de carcinomas mamários, os mais frequentes são os carcinomas ductal e lobular (Yoder et al., 2007). Neste caso, estes carcinomas podem ser descritos como sendo carcinomas *in situ* ou invasivos. O que distingue os carcinomas *in situ* ou invasivos é o comportamento das células neoplásicas, ou seja, os carcinomas *in situ* crescem confinados ao seu local de origem e, portanto, as células anormais não invadem a membrana basal, não se propagando para outros tecidos mamários ou órgãos (Cutuli et al., 2015), como acontece com os carcinomas invasivos (American Cancer Society, 2019).

Em relação aos carcinomas *in situ*, podem subdividir-se em carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS). O CDIS são os carcinomas mais frequentes, dentro dos carcinomas não invasivos (Arthur & Vicini, 2011; Ernster et al., 2002; Lynge et al., 2014; Virnig et al., 2010). Esta incidência ocorre porque o CDIS abrange uma panóplia de doenças com diferentes padrões de crescimento e características citológicas (Cronin & Gemignani, 2018; Virnig et al., 2010). A maior parte dos CDIS são tratados com cirurgia (mastectomia ou cirurgia de conservadora da mama/tumorectomia), muitas vezes, seguida de radioterapia e hormonoterapia (Arthur & Vicini, 2011; Punglia et al., 2013; Wärnberg et al, 2014). Os CLIS, por sua vez, são lesões menos frequentes, não invasivas da mama, nas quais ocorre a proliferação sólida de células monótonas e pequenas nos lóbulos mamários. Apresentam uma taxa proliferativa baixa (Ki-67), recetores hormonais positivos e raramente revelam a amplificação ou sobre-exposição do marcador biológico HER 2/neu (*human epidermal growth factor receptor*) (Arthur & Vicini, 2011; Mohsin et al., 2005), à exceção do subtipo pleomórfico (McAuliffe, 2018). Os CLIS podem ser classificados como clássico ou pleomórfico, em função do aparecimento de células. Estes dois tipos de carcinoma lobulares *in situ* apresentam diferenças ao nível dos marcadores moleculares e, por esse motivo, o pleomórfico é descrito como sendo mais semelhante ao CDIS e de pior prognóstico (Cronin & Gemignani, 2018). Ao nível do clássico, o mais frequente, é atualmente gerido como uma lesão benigna (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2020b), requerendo apenas, e na maior parte dos

casos, monitorização médica às duas mamas, tendo sido recentemente removido das orientações da NCCN, versão 5 (NCCN, 2020b).

Casos de lesões lobulares e ductais mistas *in situ* também têm sido descritas (McAuliffe, 2018). Os carcinomas ductais ou lobulares *in situ* podem evoluir para um invasivo (McAuliffe, 2018). Os carcinomas ductais invasivos (CDIs) ocorrem em cerca de 80% dos casos de lesões da mama (Xiao et al., 2017), sendo os mais frequentes (Cronin & Gemignani, 2018). Estes carcinomas formam túbulos ou condutas que se infiltram no parênquima da mama, culminando na propagação das células neoplásicas (Yoder et al., 2007). Os CDIs são constituídos por diferentes subtipos: carcinoma tubular, medular, metaplásico, mucinoso, papilar e carcinoma adenóide-cístico (Cronin & Gemignani, 2018). Dos subtipos enumerados, o tubular e o medular são os que apresentam melhor prognóstico e o carcinoma metaplásico o mais agressivo (Cronin & Gemignani, 2018). Por sua vez, os carcinomas lobulares invasivos (CLI) são responsáveis por cerca de 10 a 15% das lesões mamárias e correspondem ao segundo tipo mais comum de neoplasia mamária (Cronin & Gemignani, 2018; Rakha et al., 2008; Sastre-Garau et al., 1996; Xiao et al., 2017). O CLI é composto por células pequenas e uniformes que invadem o parênquima mamário de apoio, de uma forma direcional ou concêntrica (Cronin & Gemignani, 2018; Tuzlali, 2018). Em termos de técnicas de rastreio, face à dificuldade na deteção precoce por mamografia (Selvi, 2015b), a RM mamária revelou superioridade na deteção e estadiamento de CLIs, com repercussões na performance cirúrgica, estando incluído nas diretrizes da American College of Radiology e na European Society of Breast Imagin (Patel et al., 2018). De acordo com a literatura, os parâmetros clínico-patológicos dos CLIs são mais favoráveis, devido à presença de recetores hormonais positivos, baixo grau histológico, baixo índice proliferativo e a prevalência mais frequente de HER-2 negativo em comparação com tumores CDIs (Korhonen et al., 2013; Rakha et al., 2008; Sastre-Garau et al., 1996; Selvi, 2015b; Xiao et al., 2017). Não obstante, a favorabilidade dos CLIs em termos de prognóstico, não é consensual (Pestalozzi et al., 2008; Rakha et al., 2008).

Para o prognóstico do carcinoma invasivo, continua a ser crucial a avaliação da afetação ganglionar axilar, através da ecografia. Quando os gânglios são suspeitos, pode ser realizada uma citologia aspirativa por agulha fina ou microbiopsia (agulha grossa) (Selvi, 2015a). Perante a confirmação histológica/citológica de afetação ganglionar será realizada uma linfadenectomia axilar (esvaziamento axilar); ou perante um resultado negativo e, nos casos em que a avaliação ecográfica não apresenta qualquer suspeita, será realizada intra-operatoriamente a avaliação do gânglio sentinela. Existindo metástases, será realizada a linfedenectomia axilar; nos casos negativos não se intervém mais

cirurgicamente na axila (Selvi, 2015a). Esta avaliação constitui um fator de prognóstico importante no cancro da mama em estádio inicial (Chang et al., 2020).

Para a deteção do gânglio sentinela, atualmente, é usada a técnica tripla intraoperatória, constituindo-se como o método *gold standard*. Este método consiste numa injeção no plexo superficial linfático, seja no plexo subareolar ou em torno do tumor, de radioisótopos por linfocintigrafia e a pesquisa operatória com sonda *gamma* portátil de corante azul. Após esta avaliação é realizada uma incisão, na área detetada. Todos os nódulos linfáticos que se apresentem como "quentes" (radioativos) e corados de azul devem ser removidos e enviados para análise patológica extemporânea. Se os gânglios sentinela revelarem evidência de malignidade, deve ser realizada uma linfodenectomia axilar, à exceção dos carcinomas com estadio I - II e nódulos N1 (até 3 gânglios positivos). Nestes casos, as pacientes podem fazer radioterapia axilar ao invés da dissecação dos gânglios linfáticos axilares, com menor morbilidade para as pacientes (Donker et al., 2014; Giuliano et al., 2017; Mitchell & Sharma, 2018).

A principal via de drenagem para a mama, a qual é padronizada e reproduzível, pode ser identificada através de uma injeção no plexo linfático superficial, porque qualquer drenagem linfática da mama deve percorrer tanto os plexos superficial como os linfáticos profundos antes de deixar a mama. Quando atingem a axila, drenam primeiro para os gânglios linfáticos dos níveis I ou II da axila, denominados de "sentinela", antes de drenar para o restante da axila. Portanto, na presença de um gânglio sentinela negativo existe mais de 95% de probabilidade de não existir malignidade em outra parte da axila (McGuire, 2019).

Existem outros tipos de cancro da mama, embora a sua incidência seja menor, como é o caso do carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, cancro da mama inflamatório, doença de *Paget* do mamilo e tumor filoide.

O carcinoma da mama é classificado de acordo com o sistema internacional de classificação de tumores malignos - TNM (Tumor, Nódulo, Metáteses), desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (Brierley et al., 2017; Tuzlali & Yavuz, 2018). Este sistema TNM é crucial para se proceder a uma avaliação do diagnóstico e respetiva decisão terapêutica para cada paciente (Gannon et al., 2013). O sistema TNM está dividido por categorias, de acordo com a natureza da informação, não dispensando uma confirmação histológica e radiológica (Brierley et al., 2017). Desta forma, o TNM abrange as seguintes categorias: tamanho e extensão do tumor primário (categoria T), o estado dos gânglios linfáticos axilares regionais (categoria N) e a presença ou ausência de metástases distantes no momento do diagnóstico (categoria M) (Cabioğlu, Yavuz et al., 2019; Tuzlali & Yavuz, 2018). Deste modo, cada uma destas categorias está dividida por fases/estadios: na categoria

T utiliza-se cinco tipos de estadios (T0, T1, T2, T3 e T4); na categoria N 4 tipos de fases (N0, N1, N2 e N3) e na categoria M dois tipos de fases (M0 e M1) (Gannon et al., 2013). No caso de existirem vários tumores primários em simultâneo na mama, o procedimento para se proceder à classificação do tamanho é assumir o tumor com a maior dimensão para a classificação. Quando os carcinomas da mama ocorrem bilateralmente, devem ser classificados independentemente (Brierley et al., 2017).

Relativamente ao nível do tamanho do tumor (T), estadio da doença, usado neste estudo como um critério de inclusão, podemos ter o T0 que traduz a não evidência de tumor primário; Tis revela carcinoma *in situ*; o T1 quando temos um tumor até 2 cm de dimensão (T1mi - Tumor ≤1 mm em maior dimensão; T1a - Tumor >1 mm mas ≤5 mm na maior dimensão; T1b - Tumor >5 mm mas ≤10 mm na maior dimensão e T1c - Tumor >10 mm mas ≤20 mm na maior dimensão); T2 quando há um tumor com dimensões superiores a 2 cm, mas inferiores a 5 cm; T3 perante um tumor com dimensões superiores a 5 cm e T4 quando temos um tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica (inclui costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior, mas não o músculo peitoral) ou à pele (invasão da derme, por si só, não se qualifica como T4), podendo assumir derivações que vão desde uma extensão à parede torácica (não incluir quando ocorre apenas uma invasão no músculo peitoral) (T4a), uma ulceração, nódulos cutâneos em satélite ipsilaterais, ou edema da pele (incluindo pele casca de laranja) (t4b) a um carcinoma inflamatório (T4d) (Brierley et al., 2017; Cabioğlu, Yavuz et al., 2019; NCCN, 2020b; Tuzlali & Yavuz, 2018).

No que respeita ao perfil de expressão, o carcinoma mamário é uma doença heterogénea, constituída por subtipos moleculares. Nesse sentido, não é descrita como uma doença única, mas sim como um grupo heterogéneo de doenças, com diversas manifestações clínicas, diferentes aspetos histológicos e subtipos patológicos, variando na resposta ao tratamento (Barnato & Gradishar, 2015; Li et al., 2005; Nishimura et al., 2014; Reis-Filho & Lakhani, 2008; Van't Veer et al., 2002).

Vários fatores afetam o prognóstico clínico do cancro da mama, como o tamanho do tumor, o envolvimento nodal, o grau nuclear, o tipo histológico, os marcadores moleculares e as margens cirúrgicas (Barnato & Gradishar, 2015). Tendo em consideração estes fatores, que são cruciais para definir o prognóstico e tratamento, continua a existir uma grande variação comportamental decorrente do cancro da mama, ressaltando a importância de se proceder a uma estudo imuno-histoquímico do tecido tumoral, de forma a classificar os tumores individuais (Barnato & Gradishar, 2015).

Recentemente foram sugeridos cinco subtipos do cancro da mama, baseados na expressão dos recetores de estrogénio (RE), recetores de progesterona (RP), amplificação/sobrexpressão da proteína HER2 (HER-2-neu) e o índice proliferativo (Ki-67). Os tumores tipo luminal A-like são positivos para RE e

RP e negativos para HER2, com um Ki-67 baixo. São tumores de baixo grau de diferenciação celular, com excelente prognóstico e resposta à terapêutica hormonal. Os Luminal B-like apresentam, habitualmente, um elevado grau de diferenciação celular e um prognóstico desfavorável, menos responsivos à terapia hormonal e mais responsivos à quimioterapia. Os Luminal B-like podem ser de dois subtipos: (1) com o HER2 negativo, positivos para RE, negativos ou baixos para RP e com índice proliferativo alto (Ki-67); (2) com HER2 positivo, positivos para RE, índice de proliferação baixo ou alto (Ki-67) e RP baixo ou alto. Os tumores HER-2-like apresentam uma sobrexpressão ou amplificação de HER2 e ausência de RE e RP e um KI-67 elevado. Usualmente, este tipo de tumores apresentam um elevado grau de diferenciação celular e um prognóstico desfavorável, com uma excelente resposta à quimioterapia, combinada com o anticorpo monoclonal (ex.: trastuzumab). Por fim, os tumores Basal-like são carcinomas triplo negativo, com uma ausência de RE e RP e negativo HER-2 (Albain et al., 2010; Cabioğlu, Yavuz et al., 2019; Yanagawa et al., 2012). Geralmente apresentam um grau elevado de diferenciação celular e um pior prognóstico (Cabioğlu, Yavuz et al., 2019).

1.4. Fatores de Risco associados ao Cancro da Mama

O cancro da mama é uma doença multifatorial resultando de uma panóplia de fatores de risco, nomeadamente, mutação *breast cancer gene* (BRCA) 1 e 2, idade, sexo, hereditariedade, dieta alimentar e obesidade, indicadores ginecológicos (uso de contracetivos orais, terapêutica hormonal na menopausa, níveis hormonais endógenos, idade da menarca e menopausa, paridade e densidade mamográfica), estilo de vida (atividade física, consumo de álcool e tabagismo), radiação e ambientes poluentes (Barnard et al., 2015), os quais estão associados a um risco aumentado de desenvolver cancro da mama feminino (Bayraktar & Arun, 2016).

O sexo é um fator de risco para o desenvolvimento do cancro da mama, na medida em que a probabilidade de ocorrer na mulher é 100 vezes maior do que ocorrer em homens (Farshid, 2014). Outro fator de risco catalogado é a idade, uma vez que a incidência do cancro da mama aumenta progressivamente com a idade (Bayraktar & Arun, 2019; Farshid, 2014). Contudo, as mulheres mais jovens apresentam um pior prognóstico e sobrevivência do que as mulheres mais velhas (Litton et al., 2007).

A própria história pessoal de patologia mamária com atipia (ex.: hiperplasia atípica, incluindo tanto a ductal como a lobular) confere um aumento do risco de desenvolver cancro da mama, quando comparados com patologia da mama sem atipias (ex.: hiperplasia ductal habitual, papilomas intraductais, adenoses esclerosantes, e fibroadenomas) (Bayraktar & Arun, 2019; Cronin & Gemignani, 2018).

Relativamente aos fatores de risco ginecológicos, há evidência de risco aumentado, quando nos deparamos com a idade tardia da primeira gravidez, menarca precoce, baixa paridade, nunca ter amamentado e menopausa tardia (Bayraktar & Arun, 2019; Cronin & Gemignani, 2018; Orgéas et al., 2008; Ritte et al., 2013; Russo, 2016). Ao nível da terapêutica hormonal na menopausa, os dados são controversos, havendo estudos que demonstram que o uso aumenta o risco (Beral et al., 2019; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019) e outros que demonstram um risco pequeno ou nulo (Cronin & Gemignani, 2018).

Em relação aos fatores genéticos e hereditários, sabe-se que há um risco acrescido de desenvolver cancro da mama por associação à história familiar da doença. Esta herança genética é explicada pela mutação genética do BRCA1 e BRCA2, os quais aumentam, principalmente no início da vida adulta, o risco de se desenvolver cancro da mama, assim como, cancro do ovário (Bayraktar & Arun, 2019; Kuchenbaecker et al., 2017; Wooster et al., 1995).

Os fatores decorrentes do estilo de vida são responsáveis por 21% das mortes por cancro da mama, são modificáveis e incluem: o consumo de álcool e tabaco, dieta alimentar rica em gordura e proteína animal, obesidade, inatividade física e residência em centros urbanos ou países desenvolvidos (Cronin & Gemignani, 2018; Maas et al., 2016; Rojas & Stuckey, 2016; Russo, 2016; Wu et al., 2013). Por fim, também ficou demonstrado em vários estudos que a exposição à radiação médica ou explosão nuclear pode aumentar o risco de desenvolver cancro da mama (Guibout et al., 2005; Henderson et al., 2010; Preston et al., 2016; Pukkala et al., 2006).

O conhecimentos dos fatores de risco é particularmente importante para os profissionais de saúde, uma vez que de acordo com as evidências da literatura, existe um potencial para evitar ou minorar os riscos de desenvolvimento do cancro da mama, através da modificação do estilo de vida adotado pelas pessoas, colocando a tónica na importância de continuarmos a investir em medidas preventivas, sensibilizando para a importância da realização do exercício físico, perda de peso, uma dieta rica em peixe, legumes e frutas, assim como, na redução do consumo de álcool e tabaco (Dieterich et al., 2014; Howell, 2014).

Para além dos riscos mencionados, existem, também, evidências, embora não consensuais, de outros fatores de risco para a progressão do cancro da mama, de natureza psicológica, baseados hipoteticamente no paradigma da psiconeuroimunologia (Cohen & Herbert, 1996; McCain et al., 2005; Van Der Pompe et al., 1994). Este paradigma defende que, perante um evento stressante, sucede-se internamente, quer a nível cognitivo, emocional, e fisiológico, uma cascata de eventos de ordem superior e inferior que são responsáveis pelas respostas aos stressores e, por inerência, os resultados de saúde

(Lutgendorf & Costanzo, 2003). Todavia, os fatores psicológicos são passíveis de serem mudados e, portanto, alvo de intervenção (Jensen, 1991). Habitualmente, os fatores de riscos psicológicos são caraterizados como sendo fatores emocionais e de personalidade (Kreitler, 2019a).

Ao nível dos fatores emocionais, variáveis como supressão ou repressão de emoções, estilo de *coping* de evitamento/negação (Chapman et al., 2013; McKenna et al., 1999; Ollonen et al., 2005), depressão (ex.: Li et al., 2016; Pössel et al., 2012; Wang, Wang et al., 2020) e ansiedade (ex.: Wang, Wang et al., 2020; Wang, Li et al., 2020) comummente surgem associadas à progressão do cancro (Kreitler, 2019a).

O *stress* associado a eventos de vida severos (ex.: traumas) também são caraterizados como fatores emocionais de risco para a progressão do cancro da mama, na medida em que pode afetar o eixo HPA, com repercussões nos níveis de cortisol e aumento de citocinas, suprimindo a resposta imunitária (Antonova et al., 2011; Bahri et al., 2019; Chen et al., 1995; Lin et al., 2013).

Em relação à personalidade, certos traços podem, também, estar relacionados com o cancro da mama (Cardenal et al., 2008; Dong & Jin, 2018). A este nível, alguns estudos indicaram um tipo de personalidade com maior propensão para o cancro, denominada de personalidade tipo C (Eysenck, 1994). Este tipo de personalidade está associado a repressão de emoções negativas (sobretudo a raiva) e fortes mecanismos de defesa, submissão, concentração nos outros, dependência, baixa consciência emocional, sensação de impotência e falta de autocontrolo em situações adversas (Rymarczyk et al., 2020).

Não obstante, também existem estudos que não demonstram a associação entre fatores psicológicos e risco de cancro da mama (ex.: Aro et al., 2005; Bleiker et al., 2008; Jokela et al., 2014; Schoemaker et al., 2016). De facto, a interpretação das associações entre fatores de risco psicológicos e recorrência/progressão do cancro da mama merece alguma precaução, por alguns motivos destacados na literatura: (a) a inadequação da conceção dos estudos que incidem nos fatores psicológicos, (b) não há um controlo de outros fatores (ex.: covariáveis) que possam ter afetado os resultados, (c) não há provas conclusivas de que o cancro tenha surgido ou progredido devido aos fatores psicológicos; d) inconsistência dos resultados encontrados nos estudos ou o poder estatístico fraco a moderado dos resultados; e e) falta de mecanismos plausíveis que apoiem esta associação, sustentando-se apenas em mecanismos hipotéticos (Kreitler, 2019a).

Todavia, e partindo da premissa que o *distress* emocional foi catalogado como o "sexto sinal vital" nos cuidados oncológicos (Bultz & Carlson, 2005), é importante a investigação ao nível dos fatores de risco mutáveis, não apenas para que o paciente possa ter conhecimento sobre a relação dos fatores

psicológicos na progressão do cancro ou ajustamento à doença e qualidade de vida, mas também sobre o seu papel proativo na alteração de emoções, comportamentos e crenças, com implicações positivas nos resultados de saúde. Assim, estudos demonstraram que existem variáveis como otimismo, *locus* de controlo, sentido de coerência, florescimento, crescimento pós-traumático, propósito de vida e esperança, sustentadas no paradigma da psicologia positiva (Seligman & Csikszentmihalyi, 2000) e salutogénico de Antonovsky (1979) com repercussões positivas na saúde e no ajustamento à doença (ex.: Cho & Docherty, 2020; Danhauer et al., 2013; Hamama-Raz et al., 2019; Lindblad et al., 2018; Matthews & Cook, 2009; Mens et al., 2016; Pahlevan Sharif, 2017; Todorov et al., 2019), com um eventual papel mediador e/ou moderador (ex.: Applebaum et al., 2014; Richardson & Ratner, 2005; Rohani et al. 2015; Rustøen et al., 2010). Este papel mediador/moderador, muitas vezes, poderá justificar os diferentes perfis de ajustamento físico e psicológico que as mulheres apresentam ao longo da trajetória do cancro da mama: as que melhoram ao longo do tempo e as que revelam acentuadas deteriorações no seu funcionamento (Helgeson et al., 2004).

1.5. Incidência e Prevalência na Europa e em Portugal

O cancro da mama é um importante problema de saúde pública, pela morbilidade e mortalidade associada, principalmente nos países desenvolvidos, continuando a ser o cancro mais comum nas mulheres (Dafni et al., 2019; Ferlay et al., 2018). De acordo com dados de 2018, surgiram cerca de 404,920 novos casos de cancro da mama feminino, correspondendo ao cancro mais prevalente, a nível europeu (Dafni et al., 2019; Ferlay et al., 2018). Em termos de incidência, verifica-se elevadas taxas em países mais desenvolvidos, nomeadamente na Europa ocidental, como Bélgica, Luxemburgo e Países Baixos, assim como no Norte da Europa, particularmente no Reino Unido, Finlândia e Suécia, em comparação com países menos desenvolvidos situados na Europa do Leste: Ucrânia, Moldávia e Bielorrússia (Ferlay et al., 2013). Em relação às taxas de mortalidade no universo populacional, o cancro da mama feminino, representa a terceira causa de morte na Europa, seguida do cancro do pulmão e colorectal (Ferlay et al., 2018). Contudo, se tivermos apenas com consideração o universo feminino, o cancro da mama continua a ser a principal causa de morte (Ferlay et al., 2018), sendo mais expressivo nos países da Península Balcânica (ex.: Montenegro e Sérvia e Croácia) e parte da Europa de Este, como na Moldávia e Hungria (Ferlay et al., 2018). Os países da Europa com menor expressão de mortalidade situam-se no Sul da Europa (ex.: Espanha e Portugal) e países nórdicos (ex.: Noruega e Finlândia) (Ferlay et al., 2018).

No que concerne à incidência do cancro da mama, em Portugal, a tendência é similar à verificada a nível Europeu, com um aumento da incidência em 2018 face aos dados disponibilizados em 2013 (Ferlay et al., 2013, 2018). Contudo, e tal como demonstrado anteriormente, a par da Espanha, Portugal apresenta uma diminuição, em 2018, do número de mortes por cancro da mama face aos dados disponibilizados em 2013 (Ferlay et al., 2013, 2018). Se a incidência aumentou, mas o número de casos mortais diminuiu, poderá significar que as estratégias de promoção de saúde e prevenção da doença são eficazes (ex.: Programa Nacional de Rastreio) para uma deteção mais precoce dos casos, assim como, meios de tratamento mais eficazes e profissionais mais qualificados. De facto, de acordo com dados até 2018, foram realizadas mais de 4,3 milhões de mamografias de rastreio e encaminhamentos para diagnóstico e tratamento a mais de 20.000 mulheres (Liga Portuguesa Contra o Cancro, n.d).

Em relação à recidiva, as pacientes são acompanhadas em consultas de *follow up*, as quais, nos primeiros dois anos, podem ter uma periocidade de 3 a 4 meses ou de 6 em 6 meses para os doentes de baixo risco e doentes com carcinoma ductal *in situ*; de 6 a 8 meses nos 3 a 5 anos seguinte; e posteriormente, anualmente. Contudo, este intervalo temporal pode variar em função do risco de recidiva e das necessidades dos doentes (Cardoso et al., 2019). As consultas de *follow up* centram-se: (1) na monitorização do estado de saúde do paciente, em termos de complicações relacionadas com a terapia; (2) deteção de uma eventual recidiva locorregional ou metástases à distância do cancro da mama; (3) motivação das pacientes para a continuação da adesão à terapia hormonal adjuvante; e (4) melhoraria na expectativa e qualidade de vida das mulheres com cancro da mama, através do fornecimento de informação e encaminhamento para apoio psicológico, nutricional ou fisioterapêutico, a fim de permitir o regresso à vida normal após o cancro da mama (Cardoso et al., 2019). Assim, o objetivo das consultas de *follow up* deverá ser sempre enquadrado numa perspetiva holística e nunca meramente médica (Cardoso et al., 2019). O risco anual de recorrência do cancro da mama é maior no segundo ano, após o diagnóstico, não obstante, mantém-se num risco de 2-5% entre os 5 e os 20 anos pós-diagnóstico (Pan et al., 2017). O risco não é igual para todas as mulheres; determinadas caraterísticas da doença poderão aumentar ou diminuir esse risco, nomeadamente, o tamanho do tumor, maior grau histológico, gânglios linfáticos axilares positivos, recetores hormonais negativos, multifocalidade, subtipo não luminal A e menor idade (Braunstein et al., 2016; Geurts et al., 2017; Gooch & Schnabel, 2019; Vasconcelos et al., 2016).

A recorrência do cancro da mama pode ser de vários tipos: local, regional, ou metástases à distância e estão associadas a um decréscimo da sobrevivência (Belkacemi et al., 2018). A recorrência local ocorre quando reaparecem células cancerígenas no local do cancro primário, portanto no seio

ipsilateral. A recidiva regional ocorre quando há envolvimento dos gânglios linfáticos da axila ipsilateral, supraclavicular, infraclavicular ou cadeia mamária interna. Também pode existir um envolvimento da mama contralateral (Yeo, 2016). As metástases à distância advêm da propagação do cancro para locais distantes no corpo. Os locais mais comuns são: os ossos, fígado, pulmões e cérebro (Bick & Helbich, 2019; Muss, 2008; Yeo, 2016).

A recidiva local pode ocorrer isoladamente ou pode ocorrer simultaneamente com metástases regionais, designadas de recidivas loco-regionais, e/ou distantes (Cabioğlu, Özkurt et al., 2019).

1.6. Tipos de Tratamento

Dentro da panóplia de tratamentos disponíveis para o cancro da mama, a cirurgia é o tratamento *standard* para qualquer tipo de carcinoma da mama ressecável. Dentro da cirurgia podemos ter a cirurgia conservadora da mama e a mastectomia (mastectomia simples ou total; mastectomia radical modificada; e mastectomia radical de Halsted).

Existem diretrizes, ao nível do cancro da mama que recomendam, sempre que possível, a supremacia do uso da cirurgia conservadora da mama, em detrimento da mastectomia para o tratamento de carcinomas mamários em estadios iniciais (Cardoso et al., 2019; Du et al., 2000). A realização de uma cirurgia conservadora ou mastectomia vai depender de uma série de fatores: (1) tamanho do tumor em relação ao tamanho da mama; (2) multifocalidade do tumor; (3) incapacidade de obter margens cirúrgicas negativas após múltiplas ressecções; (4) a existência de radiações prévias da parede torácica/mama ou outras contraindicações à radioterapia; (5) inadequação para a oncoplástica mamária; e (6) escolha do paciente (Association of Breast Surgery at Baso 2009, 2009). A cirurgia conservadora da mama circunscreve-se apenas à remoção do tumor, sem extrair o restante tecido saudável da mama, juntamente com margens cirúrgicas negativas (Ozmen & Dogru, 2019). Geralmente, a cirurgia conservadora da mama obtém um bom resultado estético quando o volume do tumor é inferior a 20% do volume da mama (McGuire, 2019). Os tumores localizados no QSE têm melhores resultados estéticos, porque têm maior tecido epitelial comparativamente ao QII (McGuire, 2019). Em termos psicológicos, a cirurgia conservadora da mama é melhor aceite pela paciente em termos estéticos do que a mastectomia radical (Markopoulos et al., 2009; Monteiro-Grillo et al., 2005).

Existem três tipos de mastectomia: mastectomia simples ou total; mastectomia radical modificada; e mastectomia radical de Halsted. A mastectomia simples ou total, é a abordagem cirúrgica utilizada com mais frequência, dentro das mastectomias, e remove aproximadamente 100% do tecido epitelial/estromais da mama, preservando a axila e os gânglios linfáticos axilares. Habitualmente, a

mastectomia simples ou total é combinada com a reconstrução imediata (McGuire, 2019). A mastectomia radical modificada, para além de envolver as mesmas margens de dissecação da mastectomia total, envolve, também, a remoção dos gânglios linfáticos axilares de níveis I e II (McGuire, 2019; Ozmen & Dogru, 2019). Por fim, a mastectomia radical de Halsted, as margens de dissecção são as mesmas da anterior, contudo, a dissecção da margem profunda inclui os músculos peitorais maior e menor, assim como, a dissecção axilar dos níveis I, II, e III dos gânglios linfáticos (McGuire, 2019; Ozmen & Dogru, 2019). Sendo uma cirurgia mais invasiva e mutilante é apenas realizada na presença de carcinomas localmente avançados que envolvem um ou ambos os músculos peitorais (McGuire, 2019; Ozmen & Dogru, 2019). Por fim, outro aspeto importante aquando da cirurgia à mama, refere-se à biopsia do gânglio sentinela e o possível esvaziamento axilar, sendo importante para determinar a necessidade de posterior radioterapia e terapia adjuvante sistêmica (Müslümanoğlu, 2019).

A radioterapia, ou terapia por radiação é frequentemente utilizada e fortemente recomendada após a cirurgia conservadora da mama (Cardoso et al., 2019). Pretende tratar a doença subclínica (Clarke et al., 2005). Reduz o risco em 15 % de uma primeira recidiva (incluindo locorregional e distante) em 10 anos e o risco em 4% de mortalidade relacionada com o cancro da mama em 15 anos (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG], 2011). Um maior número de sessões de radioterapia está indicado para doentes com fatores de risco que comprometam um controlo local: idade <50 anos, tumores de grau 3, presença de invasão vascular ou componente intraductal extensiva e excisão não-radical de tumores (Bartelink et al., 2015; Werkhoven et al., 2011). A radioterapia também pode ser usada em casos de mastectomia, nomeadamente, para aqueles doentes com margens de ressecção envolvidas, gânglios linfáticos axilares envolvidos (≥ 4) e tumores T3-T4. Contudo, e apesar de ser controverso, doentes com 1-3 gânglios linfáticos axilares positivos também podem beneficiar desta radiação (Ibis et al., 2019; EBCTCG et al., 2014).

Ao nível da terapia sistémica adjuvante, o tratamento padrão da quimioterapia adjuvante é recomendado na grande maioria dos carcinomas triplo negativos, HER2-positivo e em tumores luminal-B like de alto risco com HER2-negativo (Berry et al., 2006; Clarke et al., 2008). Há evidências de que um carcinoma com recetores hormonais negativos beneficia mais do tratamento de quimioterapia (Berry et al., 2006; Clarke et al., 2008; Goldhirsch et al., 2007). No entanto, e tal como referido anteriormente, fatores como a idade e comorbilidades também influenciam a decisão de usar a quimioterapia (Tranvåg et al., 2018; Yellen et al., 1994). Em relação aos efeitos colaterais, os mais frequentes são: a mielossupressão, com o risco concomitante de infeção, fadiga, alopecia e distúrbios gastrointestinais (ex.: náuseas, vómitos e diarreia) (Tao et al., 2015). Em termos da classe de fármacos utilizados na

quimioterapia, evidências demonstram que existe um benefício da utilização de antraciclinas (doxorrubicina ou epirubicina) ou taxanos (docetaxel e paclitáxel) no tratamento de quimioterapia sobre outras classes de fármacos (EBCTCG et al., 2012), principalmente, quando estamos perante casos com uma amplificação/sobre-expressão do HER2 (Pritchard et al., 2006). Igualmente, um estudo demonstrou que um protocolo de quimioterapia, contendo estas duas classes de fármacos: taxanos e antraciclinas aumentou a taxa de sobrevivência e sobrevida global (De Laurentiis et al., 2008; EBCTCG et al., 2012). Contudo, o regime sequencial, ou seja, uma classe de fármaco a seguir à outra (em oposição à combinação de ambos os fármacos) demonstraram ser mais efetivos em termos de resultados (Shao et al., 2012).

Quando estamos perante carcinomas localmente avançados (T3), com um amplo envolvimento dos gânglios linfáticos regionais ou perante tumores de grandes dimensões (por exemplo, cancro invasivo T2-T3), a quimioterapia neoadjuvante constituí uma possibilidade de tratamento para reduzir o tamanho do tumor e facilitar, posteriormente, a conservação da mama mediante terapêutica local (cirurgia, terapia de radiação, ou ambos) (Chatterjee & Erban, 2017). A quimioterapia neoadjuvante deve ser também considerado em todos os pacientes com tumores > 2 cm, em especial com triplo-negativos e HER2-positivos. Neste tipo de tratamento quimioterapêutico é sempre importante, para o prognóstico, avaliar a resposta que a paciente dá à quimioterapia neoadjuvante e o estado dos gânglios linfáticos (Maughan et al., 2010), mediante técnicas de radiologia (Fowler et al., 2017). Os citostáticos e os regimes utilizados neste tipo de quimioterapia devem ser selecionados, de acordo com as mesmas regras impostas à quimioterapia adjuvante. Assim, um regime sequencial de antraciclinas e taxanos é recomendado para a grande maioria dos pacientes, uma vez que revela mais benefícios (Cardoso et al., 2019).

Outra modalidade inserida nas terapias sistémicas adjuvantes são as terapias hormonais, as quais têm como objetivo impedir a produção de estrogénio ou bloquear os recetores de estrogénio, evitando, deste modo, a estimulação de um tumor positivo ao estrogénio (Szostakowska et al., 2018). Por este motivo, a terapia hormonal não é eficaz perante carcinomas com recetores hormonais negativos (Emens & Davidson, 2009). Entre as pacientes com cancro da mama em estadio inicial, em cerca de 60% dos casos é prescrito a terapêutica hormonal adjuvante (após a quimioterapia) (Yildiz & Saip, 2019). Neste tipo de terapias incluí-se os inibidores de aromatase (usados na pós-menopausa: letrozol, anastrozol e exemestano), os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e os moduladores do recetor de estrogénio seletivo (pré e peri-menopausa: tamoxifeno) (Maughan et al., 2010), podendo existir combinação dos mesmos (ex.: Tamoxifen and EXemestane Trial – TEXT e Suppression of Ovarian Function Trial – SOFT) (Bernhard et al., 2015).

Em termos de utilização, as mais recentes orientações preconizam, para mulheres na pós-menopausa com recetores positivos, no estadio I a III e com nódulos linfáticos positivos, a terapia hormonal prolongada, incluindo um inibidor de aromatase (exceto quando há intolerância ou contraindicação) (ex.: tamoxifeno + inibidor de aromatase), durante um total de 10 anos; no caso de mulheres com nódulos negativos, pode ser considerado terapia hormonal prolongada até um total de 10 anos, baseado numa avaliação individualizada dos riscos e tolerabilidade (Burstein et al., 2019). Para as mulheres na pré-menopausa (com base nos resultados dos ensaios clínicos SOFT e TEXT) é descrito tamoxifeno (com possível associação de GnRH, ex.: goserelina) durante 5 anos. Se após os cinco anos, as mulheres estiverem clinicamente na menopausa, é prescrito mais cinco anos com inibidor de aromatase ou tamoxifeno. Se a mulher estiver ainda na pré-menopausa, está preconizada a prescrição por mais cinco anos tamoxifeno até completar os 10 anos de prescrição ou não prescrever qualquer terapia. No caso de se optar no início por um inibidor de aromatase (em detrimento de tamoxifeno) a prescrição será por cinco anos com associação de GnRH (ex.: goserelina) (Lambertini et al., 2019; NCCN, 2020b).

Por fim, fruto do crescente conhecimento da biologia molecular dos carcinomas, surgiram recentemente novas estratégias terapêuticas para o cancro da mama, designadas de terapia-alvo (Sánchez-Muñoz et al., 2009). Dentro da terapia-alvo, surge o trastuzumab (Herceptin), um anticorpo monoclonal que é administrado a 20 a 30% das mulheres com carcinoma com uma sobre-expressão de HER2 (Subbiah & Gonzalez-Angulo, 2014). Há indícios que quando o anticorpo monoclonal é adicionado à quimioterapia com antraciclinas e taxanos, melhora a taxa de sobrevivência em mulheres (Perez et al., 2014; Slamon et al., 2011). No entanto, há advertências relativamente à combinação de trastuzumab e antraciclinas devido ao aumento da toxicidade cardíaca. A esse nível, regimes de combinação com taxanos (e não regimes sequenciais) são mais seguros e revelam mais eficácia terapêutica (Perez et al., 2014). Não obstante, é aconselhado, de acordo com a *guidelines*, que a função cardíaca seja avaliada através de um ecocardiograma na baseline e monitorizada ao longo do tratamento numa periocidade de 3 a 4 meses (Cardoso et al., 2019).

A terapia hormonal neoadjuvante (ex.: inibidores de aromatase ou tamoxifeno) pode ser mais indicada para pacientes mais velhas que apresentem indicadores de saúde menos satisfatórios para aceitar a toxicidade relacionada com a quimioterapia ou mulheres pós-menopáusicas com comorbilidades (Thompson & Moulder-Thompson, 2012). Os agonistas de hormona libertadora de gonadotrofinas - GnRH (ex.: goserelina) em associação ao tamoxifeno ou exemestano/anastrozol, pode também ser aplicados em doentes em pré-menopausa (Alba et al., 2012; Torrisi et al., 2007), sendo

cada vez mais frequente e com resultados promissores (Alba et al., 2012; Masuda et al., 2012; Pistelli et al., 2018; Spring et al., 2016).

Atualmente, também há estudos que demonstram a eficácia e menor toxicidade (em comparação com a quimioterapia neoadjuvante) do uso de terapia hormonal neoadjuvante em tumores ≥ 2 cm, para doenças localmente avançadas (incluindo tumores inicialmente irressecáveis) e tumores luminal A *Like* (Barchiesi et al., 2020). Todavia, na prática clínica, esta abordagem é ainda pouco usada (Spring et al., 2016) optando-se pela quimioterapia neoadjuvante e terapêutica hormonal após o tratamento cirúrgico (Maughan et al., 2010).

2. Fatores Sociodemográficos e Clínicos de Prognóstico no Cancro da Mama

A literatura demonstra alguma inconsistência em relação ao papel dos fatores sociodemográficos e clínicos como fatores de prognóstico no cancro da mama, quer ao nível da qualidade de vida, como na ansiedade e depressão. A idade pode ser um fator importante na avaliação da qualidade de vida e *distress* psicológico, porque as mulheres mais velhas (> 50 anos) reportaram pior qualidade de vida que as mais jovens (Park et al., 2011), embora as mais jovens reportassem níveis mais elevados de *distress* psicológico (Schubart et al., 2014). Todavia, há também estudos que contrariam os dados anteriores ao indicarem que as mulheres mais velhas apresentaram mais *distress* psicológico (Park, Chun et al., 2017), e as mais jovens, uma pior qualidade de vida (Høyer et al., 2011), nomeadamente, a nível social (Cimprich et al., 2002), e melhores resultados, na dimensão física da qualidade de vida (Lavdaniti et al., 2019). Mais especificamente, ao nível do *distress* psicológico, um estudo indicou que as mulheres mais jovens (< 50 anos) manifestavam mais ansiedade, mas menos depressão (Puigpinós-Riera et al., 2018). Num outro estudo, a elevada concomitância entre a ansiedade e depressão em mulheres com cancro da mama estava associada, a idades mais jovens, quimioterapia adjuvante e menor apoio social, com implicações na sua qualidade de vida (Gold et al., 2016).

Numa perspetiva de relação com estádio da doença, a idade em estadios iniciais (0 ao II) do cancro mama não revelou ser significativo ao nível da qualidade de vida (Chen et al., 2018). Outros fatores sociodemográficos, como o estado civil e a escolaridade, podem também apresentar associações com a qualidade de vida e *distress* psicológico. Há estudos que demonstraram que estar casado ou ter um companheiro estava associado a melhor qualidade de vida (Cui et al., 2004; Konieczny et al., 2020) e *distress* psicológico (Ates et al., 2016; Casavilca-Zambrano et al., 2020; Chen et al., 2009), enquanto outros demonstraram o oposto (Kiadaliri et al., 2012) ou a inexistência de associação (Cheng et al.,

2012; Vries et al., 2009). Em relação ao nível de escolaridade, há evidências de que maior escolaridade se associa a melhor qualidade de vida (Cui et al., 2004; Konieczny et al., 2020) e *distress* psicológico (Ates et al., 2016; Bidstrup et al., 2015), embora outros estudos não indicam qualquer associação com a qualidade de vida (Cheng et al., 2012), ansiedade e depressão (Lockefeer & De Vries, 2013; Vahdaninia et al., 2010). As mulheres com filhos apresentaram melhor qualidade de vida, provavelmente devido a uma menor preocupação com o impacto do tratamento na fertilidade (Kiadaliri et al., 2012). Todavia, as mulheres que coabitam com os filhos podiam manifestar um aumento nos sintomas de ansiedade e depressão (Kaminska et al., 2015), possivelmente devido à sobrecarga de cuidados a si própria (Wong-Kim & Bloom, 2005) e a outros, e ao questionamento do seu papel de mãe no futuro, perante uma doença potencialmente fatal (Bidstrup et al., 2015). Não obstante, também existem estudos que não verificaram tal relação (Vries et al., 2009; Wong-Kim & Bloom, 2005).

Os fatores clínicos, tais como a fase da doença e o tratamento pós-operatório são preditores de qualidade de vida e *distress* psicológico em mulheres com cancro da mama (Bidstrup et al., 2015; Filazoglu & Griva, 2008; Hanson Frost et al., 2000). Da mesma forma, o tipo de cirurgia pode ser um fator determinante no prognóstico, na medida em que, as mulheres tratadas com cirurgia conservadora da mama apresentavam uma melhor imagem corporal (Fang et al., 2013, Nowicki et al., 2015; Rippy et al., 2014), sexualidade (Aerts et al., 2014) e menor *distress* psicológico (Rippy et al., 2014; Schubart et al., 2014). Contudo, as pacientes submetidas à mastectomia apresentaram um nível mais elevado de funcionamento cognitivo (Słowik et al., 2017). Em termos de ajustamento a longo prazo, um estudo indica, 40 meses após a cirurgia, que as mulheres submetidas a cirurgia conservadora da mama apresentavam níveis mais elevados de *distress* psicológico e (marginalmente) piores níveis de qualidade de vida face às mulheres submetidas à mastectomia (Cohen et al., 2000), comprometendo o seu ajustamento à doença. No entanto, é importante ressaltar, em termos dos tratamentos protocolados para o cancro da mama, que a cirurgia conservadora da mama é frequentemente acompanhada da realização de radioterapia, ao contrário da mastectomia (à exceção, por exemplo, de envolvimento axilar) (Poortmans, 2013). Esse aspeto pode implicar um sentimento de maior sobrecarga nas pacientes (Ganz, 1992), para além de traduzir-se em mais efeitos colaterais (Hopwood et al., 2010). Há também evidências que não corroboram estes dados clínicos, ao indicarem que o tipo de cirurgia não apresentou relação com a qualidade de vida total (Cui et al., 2004) e com o bem-estar psicossocial (Howes et al., 2016), ou no caso de apresentar, ocorria apenas com a imagem corporal (Ganz, 1992; Tsai et al., 2017). A este nível, um estudo aponta que o impacto do tipo de cirurgia na imagem corporal da mulher pode ser explicado pela gravidade dos efeitos secundários da cirurgia (Collins et al., 2010). Estes efeitos (ex.:

linfedema, problemas sexuais, dor na área cirúrgica, perda de sensibilidade e limitação de movimentos no ombro do lado operado), por sua vez, também foram negativamente associados à qualidade de vida e *distress* psicológico em mulheres com cancro da mama (Burwell et al., 2006; Caffo et al., 2003; Liao et al., 2015; Pinto & de Azambuja, 2011). Em relação à radioterapia, estudos demonstraram que este tratamento não se traduz num comprometimento da qualidade de vida (Maly et al., 2015) e depressão (Vries et al., 2009) ou, por sua vez, indicam uma diminuição da sintomatologia ansiosa após este tratamento (Kawase et al., 2012). Da mesma forma, a hormonoterapia (ex.: tamoxifeno e letrozol) pode estar associada a pior qualidade de vida (Ferreira et al., 2019) e *distress* psicológico (Lan et al., 2020; Van Londen et al., 2014), havendo outros estudos que não encontram essas associações (Burgess et al., 2005; Maly et al., 2015).

A presença de comorbilidades (ex.: hipertensão, diabetes, artrite) também pode ser um fator associado a maiores sintomas de depressão e ansiedade (Chen et al., 2009; Yan et al., 2019) e piores resultados de qualidade de vida (Fu et al., 2015; Wu et al., 2019). Não obstante, outro estudo demonstrou que o elevado índice de comorbilidades de Charlson (superior a 3) apenas estava associado a alguns domínios da qualidade de vida (ex.: social) e não com a qualidade de vida global (Lu et al., 2009).

Em relação ao número de ciclos/sessões de tratamento de quimioterapia, um estudo demonstrou que o mesmo não estava relacionado com sintomas de depressão (Chintamani et al., 2015). Todavia, o tipo de citotásticos, nomeadamente a doxorrubicina, usada no tratamento de quimioterapia, pode estar relacionado com uma maior propensão de sintomatologia ansiosa e depressiva nas pacientes (Whisenant et al., 2020). Há também evidências de que as pacientes submetidas ao regime fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida, seguido de docetaxel (FEC-D) (*versus* apenas antraciclinas) apresentavam maior toxicidade, interferência na sua qualidade de vida e *distress* psicológico durante o tratamento (Hall et al., 2014). Da mesma forma, os taxanos (ex.: docetáxel e paclitáxel), apesar dos benefícios associados à quimioterapia adjuvante (Denduluri et al., 2016), têm apresentado um maior risco de neuropatia periférica com implicações na qualidade de vida a longo prazo (Pereira et al., 2016; Rivera et al., 2017).

Em suma, é possível constatar que existe alguma inconsistência na influência dos fatores sociodemográficos e clínicos ao nível da ansiedade, depressão e qualidade de vida (ex.: Carver et al., 2005; Kornblith et al., 2003; Li et al., 2021), havendo estudos que revelaram uma relação positiva, outros uma relação negativa e outros ainda ausência de relação.

3. Impacto Psicossocial e Neurofisiológico do Cancro da Mama na Mulher

3.1. Variáveis Psicossociais

3.1.1 Ansiedade, Depressão e *Distress* Psicológico

Um diagnóstico de cancro interrompe abruptamente os programas de vida dos doentes e perturba consideravelmente a sua rotina diária, sendo interpretado do ponto de vista psicológico como um evento traumático e stressante (Erickson & Steiner, 2000). Nesta perspetiva, a depressão e ansiedade, uma das formas mais comuns de *distress,* são sintomas frequentes em contexto oncológico (Linden et al., 2012; Niedzwiedz et al., 2019). Inserido no modelo de *stress* como resposta, o *distress* foi introduzido pelo fisiologista húngaro Hans Selye, no início dos anos 70, com o objetivo de distinguir entre o *stress* despoletado por stressores negativos e desagradáveis e o *stress* positivo, designado de eustress (Selye, 1976). De acordo com Lazarus e Folkman (1984), o *stress* é definido como a exposição a estímulos avaliados como nocivos, ameaçadores, ou desafiantes que excedem a capacidade de recursos do indivíduo sendo o *stress* concebido como uma transação entre o indivíduo e o seu ambiente.

Face à constante sobreposição na literatura do *distress* psicológico com a depressão, importa referir que o *distress* é um construto mais amplo, face a situações adversas ou desagradáveis (Vitek et al., 2007), que pode ir, desde sentimentos normais de vulnerabilidade, tristeza e medos; até problemas que se figuram como mais incapacitantes, onde a depressão, ansiedade, preocupações, pensamentos negativos ou isolamento social, se inserem (NCCN, 2020a).

Importa reportar que o *distress* não é apenas uma expressão da depressão e ansiedade, ao invés, é uma súmula de problemas mais incapacitantes (Zimmermann, 2015), podendo ser independente da depressão e da ansiedade (Carper et al., 2014; Fisher et al., 2010). A depressão, pode ocorrer em qualquer ponto da trajetória da doença, embora a carga física da doença e os fatores biológicos, psicológicos e sociais possam desempenhar um papel mais preponderante no início dos sintomas depressivos (Fitzgerald et al., 2015). A depressão também é mais comum, quando existe uma maior sobrecarga sintomática e numa fase mais avançada da doença (Fitzgerald et al., 2015). A depressão clínica merece tratamento, não só pela sobrecarga emocional que impõe nos pacientes, como também devido ao seu impacto nos resultados de saúde e adesão aos tratamentos (Wu et al., 2018). No caso da ansiedade, muitas pessoas sentem uma ameaça significativa ao seu bem-estar, quando recebem um diagnóstico de cancro (Greer et al., 2015). A ansiedade é uma resposta natural e geralmente adaptativa, preparando um indivíduo para a ação face à ameaça potencial (Steimer, 2002). E nesta

conjuntura oncológica, a ansiedade, em níveis normais, também pode ser adaptativa com resultados positivos (Valentine, 2015), por exemplo, permitir ao indivíduo agir na procura de apoio, informação e aderir às recomendações médicas. O problema ocorre, quando os sintomas de ansiedade são elevados, causando dificuldades no funcionamento normal do indivíduo (Valentine, 2015). Esta ansiedade elevada pode ser motivada pelo diagnóstico de cancro, que implica muitas incertezas referentes aos tratamentos médicos ao longo da trajetória da doença (Greer et al., 2015). Neste contexto, a ansiedade, essencialmente, consiste no sentimento de insegurança e ameaça, decorrente quer de situações externas a si, mas também de pensamentos e preocupações internas (Kreitler, 2019b). A ansiedade em pacientes oncológicos pode surgir em consonância com outros transtornos relacionados ao trauma, preocupação somática, reações de pânico ou depressão (Kreitler, 2019b). De facto, o modelo tripartido de Clark e Watson (1991) corrobora esta elevada concomitância entre a ansiedade e depressão, postulando que estes dois transtornos apresentam sintomas concomitantes, o afeto negativo. Contudo, podem diferenciar-se ao nível de hipervigilância fisiológica (PH), comum à ansiedade, e o baixo afeto positivo (ex.: anedonia), comum à depressão (Clark & Watson, 1991). Assim, vários modelos teóricos surgiram com o desígnio de explicar o surgimento da depressão e ansiedade, assim como, os fatores que os mantém (ex.: modelo de diátese-*stress*, Zubin & Spring, 1977; modelo cognitivo da depressão, Clark & Beck, 1999; modelo cognitivo da ansiedade, Clark & Beck, 2010b; modelo global para a ansiedade e depressão de Clark & Beck, 2010a; e o modelo tripartido de Clark & Watson, 1991).

Uma doença crónica aumenta significativamente a probabilidade dos indivíduos desenvolveram *distress* psicológico, ansiedade e depressão, com repercussões no controlo da sua doença e na sua qualidade de vida (Keles et al., 2007; Knowles et al., 2020; Urrutia et al., 2012). Aliás, ao nível do *distress* psicológico, há evidências que revelam o seu efeito prejudicial sobre a saúde numa panóplia de doenças, aumentando o risco de mortalidade entre os que relataram *distress* alto *versus* baixo (Barry et al., 2019). Igualmente, verificou-se que o aumento dos níveis de *distress* psicológico aumentava o risco de doenças crónicas futuras, nomeadamente, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crónica e doença cardiovascular (McLachlan & Gale, 2018) dado corroborado por uma panóplia de estudos com doenças crónicas diferenciadas (Arne et al., 2009; Clarke & Currie, 2009; Gerontoukou et al., 2015; Nefs et al., 2019). Ao nível oncológico, os pacientes também revelam sintomas elevados de ansiedade e depressão, com implicações na qualidade de vida e resultados de saúde (Pitman et al., 2018). Mais especificamente no cancro da mama, a ansiedade e a depressão são reações clínicas comuns, decorrentes quer do diagnóstico como do tratamento, com implicações na qualidade de vida (Hsu & Tu, 2014; So et al., 2009) e na carga económica sobre os cuidados de saúde (Sun, Legood et al., 2018). Aliás, quanto mais

o tratamento era percecionado como stressante pelas pacientes com cancro de mama, maior o risco de vivenciar emoções negativas, podendo influenciar a progressão da doença e a adesão ao tratamento (Wu et al., 2018).

Existem fatores de risco que aumentam a probabilidade de as mulheres desenvolverem ou intensificarem os seus sintomas de ansiedade e depressão, como a existência de uma história passada de ansiedade ou transtorno depressivo, elevado neuroticismo (Stafford et al., 2015), idade mais jovem no diagnóstico (< 35 anos), menor escolaridade, fraco apoio social e afetivo (Osborne et al., 2003). Ainda a este nível, outro estudo revelou que a ansiedade era o sintoma mais pronunciado nas mulheres com cancro da mama, em comparação com os sintomas depressivos (Bergerot et al., 2017; Puigpinós-Riera et al., 2018) e que os fatores de risco como menor apoio emocional, isolamento social, recidívas e o estrato social mais baixo aumentavam a probabilidade de ansiedade e depressão (Puigpinós-Riera et al., 2018). Assim, as mulheres com maiores sintomas de ansiedade, depressão e fadiga, tendem a relatar mais queixas a nível de saúde (Hagen et al., 2016; McFarland et al., 2018).

Ao longo da trajetória da doença, o tratamento de quimioterapia é um dos momentos mais temidos (Singer et al., 2015), revelado pelo aumento significativo dos sintomas de ansiedade, ao iniciarem o tratamento de quimioterapia (Schneider et al., 2016). De facto, a ansiedade, mesmo durante o tratamento de quimioterapia (Bergerot et al., 2017; Schneider et al., 2016), parece ser um dos sintomas mais pronunciados nas mulheres com cancro da mama (Puigpinós-Riera et al., 2018), justificado pela incerteza e gestão do impacto dos efeitos colaterais na sua rotina (Zhang, Zhou et al., 2018), perda de confiança e falta de informação sobre os tratamentos (Schreier & Williams, 2004). Sobretudo no terceiro ciclo de tratamento, a sintomatologia ansiosa e depressiva pode ser mais acentuada (Zhang, Zhou et al., 2018), provavelmente devido ao aumento dos efeitos colaterais. Assim, em parte a sintomatologia depressiva e ansiosa pode estar relacionada com a avaliação cognitiva (Bigatti et al., 2012; Gallagher et al., 2002; Levkovich et al., 2015) nomeadamente, a perceção da doença (Bárez et al., 2009; Millar et al., 2005) e autoeficácia percebida (Cheng et al., 2012; Lam & Fielding, 2007), que as mulheres percecionam face aos eventos que vão surgindo. Um estudo revelou, através de análises de mediação, que crenças sobre a duração da doença crónica, consequências mais graves, maior identidade e menor coerência da doença estavam associadas positivamente ao *distress* psicológico, mas apenas nas mulheres mais ansiosamente preocupadas com o seu diagnóstico (Gibbons et al., 2016). Assim, um maior *locus* de controlo interno está associado a maior qualidade de vida, menor ansiedade e menor depressão (Pahlevan Sharif, 2017). As perceções da doença podem ser, de facto, um fator explicativo determinante da ansiedade e depressão em mulheres com cancro da mama (Kus et

al., 2017), podendo, inclusive, a par do *coping*, ser um preditor importante e consistente da ansiedade e depressão em mulheres com cancro da mama (6 meses após o diagnóstico) (McCorry et al., 2013). Também nesta conjuntura, a autoeficácia para o *coping* adquire um papel importante, relacionando-se negativamente com a ansiedade e depressão (Chang et al., 2014; Chirico, Lucidi et al., 2017; Mosher et al., 2010), contribuindo a longo prazo para o bem-estar emocional (Rottmann et al., 2010).

Fatores de personalidade também têm um peso relevante, durante o tratamento de quimioterapia, uma vez que a ansiedade-traço, avaliada antes do tratamento, foi o único preditor significativo de ansiedade-estado ao longo do tratamento, face ao efeito da sobrecarga dos sintomas decorrentes do mesmo (Schneider et al., 2016). Este facto é relevante numa perspetiva interventiva, podendo ser um indicador de triagem de mulheres que poderiam beneficiar precocemente de intervenção psicológica.

Estudos recentes têm revelado, também, a prevalência da ansiedade e depressão nas sobreviventes do cancro da mama, sobretudo nos primeiros três anos após o diagnóstico, quando comparadas com os controlos (Carreira et al., 2019). Os principais preditores a longo prazo (5 anos após o diagnóstico) para a ansiedade foram: o pessimismo, idade (ser jovem) e ansiedade no momento do diagnóstico; enquanto que para a depressão (menos prevalente que a ansiedade) foram: o pessimismo e as comorbilidades (Schou-Bredal & Faye-Schjøll, 2019).

De facto, o momento da transição do tratamento ativo para a sobrevivência significa um reingresso na rotina diária, o qual muitas vezes pode ser exigente para estas mulheres, porque confrontam-se com as limitações decorrentes dos efeitos tardios dos tratamentos, recrudescidos pela administração oral da terapia hormonal. Neste momento, o receio de assumir novamente os papéis sociais e profissionais é elevado. Igualmente, esta fase, também, significa um menor contacto com os profissionais de saúde e, por inerência, menor monitorização do funcionamento psicológico e físico das mulheres, traduzindo-se num maior receio de recidiva (Allen et al., 2009; Cardoso et al., 2019; Mollica & Nemeth, 2015).

A literatura tem evidenciado o efeito positivo de intervenções em mulheres com cancro da mama, ao nível da ansiedade, depressão e *distress* (Jassim et al., 2015; Matthews et al., 2016; Schell et al., 2019; Tang et al., 2018; Wu et al., 2018), as quais podem influenciar o funcionamento psicossocial a longo prazo destas mulheres (Stagl et al., 2015). Contudo, tais intervenções devem ser ajustadas à trajetória do cancro da mama e aos múltiplos desafios que impõe na mulher, assim como, devem ser concebidas tendo em conta as características da personalidade e as necessidades emocionais de cada mulher (Sanchez et al., 2019).

3.1.2. Perceções da Doença

Quando as pessoas são confrontadas com uma ameaça à sua saúde (ex.: diagnóstico de uma doença) desenvolvem, geralmente, crenças cognitivas acerca da sua condição de saúde ou doença, interpretando, para tal, os estímulos internos (ex.: os sintomas experimentados) e estímulos do ambiente (ex.: informações sobre os riscos e a experiência da doença nos outros significativos) (Dempster et al., 2015; Leventhal et al., 1980; Leventhal et al., 2016; Petrie & Weinman, 2006). Inseridos no modelo de autorregulação de Leventhal, as crenças cognitivas surgem como uma necessidade de o paciente exercer controlo e monitorizar a doença. Esta necessidade pode originar a criação de rótulos/crenças erróneas devido à valorização de sintomas que podem não estar associadas à doença (Leventhal et al., 1980; Petrie & Weinman, 2006).

As perceções da doença são representações cognitivas organizadas que predizem respostas emocionais, comportamentos de saúde e resultados funcionais (ex.: a adesão ao tratamento e a recuperação funcional), particularmente quando as perceções são específicas (Broadbent, 2010; Fischer et al., 2013; Leventhal et al., 1997; Petrie & Weinman, 2006; Weinman & Petrie, 1997). Os pacientes estruturam as suas perceções da doença de acordo com um padrão consistente, o qual é composto por diferentes componentes, como: identidade (perceção associada ao nome e aos sintomas relacionados), duração (o tempo que a doença persistirá), causa (o que causou a doença), controlo (se a doença pode ser controlada) e consequências (o impacto da doença nos diferentes domínios da vida) (Meyer et al., 1985; Petrie et al., 2007).

Embora exista um padrão consistente de elaboração das perceções acerca da doença, o processo é dinâmico, uma vez que as perceções e ideias dos pacientes sobre a sua doença podem mudar ao longo da trajetória da mesma (Petrie & Weinman, 2006). Igualmente, é importante destacar que as perceções variam muito de pessoa para pessoa (ex.: pacientes com a mesma condição médica podem ter opiniões muito diferentes sobre a sua doença) e, frequentemente, as perceções de um paciente não se coadunam com as perceções dos profissionais de saúde (Petrie et al., 2007). Esta realidade, aliada ao facto do conhecimento médico da maioria dos pacientes ser rudimentar, suscita limitações na construção de perceções da doença (Petrie & Weinman, 2006). Este último aspeto remete para a importância dos profissionais de saúde questionaram mais ou criarem um ambiente propício à partilha de ideias/crenças dos pacientes acerca da sua doença.

O indivíduo, com base nas representações cognitivas e emocionais, adota um plano de ação para lidar com a ameaça percebida (Leventhal, 1979). Assim, os indivíduos desenvolvem estratégias de

coping (com base nas perceções da doença), que culminarão em resultados específicos ao nível da doença (ex.: o *distress* ou saúde mental), os quais serão posteriormente avaliados em termos de sucesso ou fracasso (Diefenbach & Leventhal, 1996; Hagger & Orbell, 2003). O resultado dessa avaliação (ex.: sucesso ou fracasso) pode despoletar uma mudança na estratégia de *coping* e/ou uma mudança nas perceções da doença (Fischer et al., 2013), também designado de *reappraisal* (Lazarus & Folkman, 1984). Deste modo, o modelo de autorregulação é importante para entender as diferenças individuais no ajustamento à doença, quer ao nível de perceções, como das respostas face a uma ameaça à saúde (Gibbons et al., 2016). A autorregulação da saúde e da doença pode ser vista, portanto, como um processo cíclico de interpretação, *coping* e avaliação (Fischer et al., 2013).

Ao nível da doença crónica, a pesquisa revelou que as perceções de doença dos indivíduos predizem comportamentos de saúde e resultados funcionais a curto e a longo prazo (ex.: saúde mental e física) (Chojnacka-Szawłowska et al., 2019; Kaptein et al., 2010; Kristoffersen et al., 2019; Martinez et al., 2017; McCabe & Barnason, 2012).

A perceção da doença também tem sido estudada numa panóplia de populações com doenças oncológicas, como cancro da mama, ginecológico, pele, fígado, gastrointestinal, hematológico e cabeça/pescoço (Hopman & Rijken, 2014; Miceli et al., 2019; Richardson et al., 2016; van Broekhoven et al., 2017; Zhang, Fielding et al., 2018). Especificamente no caso do cancro da mama, verificou-se que as mulheres com menores níveis de escolaridade percecionavam menos sintomas; as mulheres mais jovens apresentavam maior controlo pessoal e os estadios iniciais da doença suscitavam uma menor perceção de sintomas (subescala identidade) quando comparados com fases mais avançadas (Ma et al., 2018). Da mesma forma, uma maior perceção de sintomas, consequências, durabilidade temporal (ex.: cronicidade) e um menor controlo pessoal estavam relacionados com pior saúde física e mental (Rozema et al., 2009), bem como ansiedade e depressão (Kus et al., 2017). Muitas pacientes apresentavam pouco conhecimento da sua doença, percecionavam a sua doença como cíclica e sem grande duração, responsável por causar sérias consequências e respostas emocionais negativas, mas com controlo pessoal (Ma et al., 2018). Aliás, em relação ao pouco conhecimento sobre a doença, um estudo verificou que as pacientes que estavam satisfeitas com a informação disponibilizada, face as que não estavam, apresentavam uma maior perceção de controlo pessoal, menores preocupações, melhor compreensão acerca da sua doença e menores emoções negativas, com implicações positivas na qualidade de vida (Iskandarsyah et al., 2013). De facto, o conhecimento adequado acerca do cancro da mama é importante, para a perceção da doença e na adesão e resultados do tratamento (Freedman et al., 2016; Iskandarsyah et al., 2014). Estes resultados reforçam a ideia veiculada anteriormente acerca da

necessidade da psicoeducação e dos profissionais de saúde questionarem mais ou criarem um ambiente propício à partilha de ideias/crenças dos pacientes.

Em relação ao tratamento de quimioterapia, um estudo revelou que as perceções da doença são mais negativas para as pacientes que estão a receber quimioterapia ou que já tinham recebido (Lee et al., 2019). Aliás, as pacientes que tinham sido tratados recentemente, isto é, nos 12 meses anteriores à recolha de dados (*versus* as que não tinham sido tratados recentemente) e que tinham realizado outro tipo de tratamento para além do cirúrgico (*versus* pacientes que exclusivamente foram submetidos a tratamento cirúrgico) percecionam a sua doença como mais crónica e com mais impacto negativo nas suas vidas (consequências) (Hopman & Rijken, 2014). Da mesma forma, e quando comparadas com as mulheres submetidas à radioterapia, as mulheres tratadas com quimioterapia percecionavam a sua doença como sendo mais crónica e com mais consequências graves (Buick, 1997).

Numa perspetiva longitudinal, ao nível dos resultados de saúde, um estudo verificou que quanto maior a perceção da identidade da doença (aumento dos sintomas relacionado com o cancro da mama) e da duração (cronicidade e cíclica) maior era o *distress* avaliado no *follow up* (Fischer et al., 2013). Este resultado é corroborado pelo estudo desenvolvido por McCorry et al. (2013) ao constatar que a perceção da doença e o uso de um *coping* positivo eram os mais importantes e consistentes preditores do *distress,* quer no momento do diagnóstico, quer 6 meses após o mesmo. Perante os resultados encontrados nesta população verificamos que as perceções da doença orientam os comportamentos de saúde e/ou doença das pacientes, estando associadas a resultados ao longo da trajetória do cancro da mama.

3.1.3. Autoeficácia para o *Coping*

A autoeficácia é um conceito chave na teoria social cognitiva de Bandura (1997) e é descrita como a crença que as pessoas possuem acerca da sua própria capacidade de exercer algum controlo sobre o seu comportamento numa determinada situação e lidar com o seu ambiente social. É uma avaliação cognitiva (Lowe et al., 2008; Lazarus & Folkman, 1984), com implicações importantes no ajustamento e bem-estar geral (Rottmann et al., 2010; Shelby et al., 2014). De acordo com o modelo transacional de *stress* e *coping* de Lazarus e Folkman (1987), uma pessoa confrontada com um stressor, realiza uma avaliação primária, ou seja, avalia se o evento é irrelevante, benigno-positivo ou stressante. Em função da ameaça percebida, surge uma avaliação secundária (ex.: o que posso fazer?) que determina/avalia que opções de *coping* estão disponíveis, em função das capacidades e recursos pessoais, para lidar com a ameaça e a sua eficácia em minorá-la (Lazarus & Folkman, 1984, 1987). É precisamente nesta avaliação que a autoeficácia se insere, influenciando as opções de *coping* (Biggs et

al., 2017). Estas duas avaliações (primária e secundária), de acordo com Lazarus e Folkman (1984), interagem uma com a outra na definição do grau de *stress* e da força e qualidade da reação emocional. A avaliação cognitiva decorre da experiência pessoal, não sendo um produto da personalidade (Bandura, 1997).

As crenças pessoais em relação às suas capacidades afetam os seus comportamentos, o seu esforço, o tempo dedicado à superação das suas dificuldades/barreiras, os padrões de pensamentos (ex.: auto-debilitantes ou auto-encorajadores) que assumem e a intensidade de *stress* e reação emocional que elas experienciam em situações onerosas (Bandura, 1990, 1994). Por esse motivo, é descrito como sendo uma parte também importante na teoria de autorregulação de Leventhal (Leventhal et al., 2005; Leventhal et al., 2016). As pessoas com alta expectativa de autoeficácia são mais capazes de gerir o seu comportamento pessoal e as inúmeras exigências ambientais provocadas pelos eventos stressantes, quando comparadas às pessoas com baixa expectativa de autoeficácia (Bandura, 1997; Lucidi et al., 2006).

A pesquisa tem revelado que as crenças de autoeficácia estão associadas com o *coping* eficaz e qualidade de vida (Hamama-Raz et al., 2007; Kreitler et al., 2007) e poderá ter implicações nas cognições, emoções e ações das pessoas (Bandura, 1997). De facto, num contexto de doença crónica, a autoeficácia é importante para a realização de atividades do dia a dia, assim como, atividades de autocuidado reforçando o empoderamento (Ebrahimi Belil et al., 2018).

Em relação ao contexto oncológico, Telch e Telch (1986) foram os pioneiros na introdução do conceito de autoeficácia para o *coping*, descrevendo como a confiança das pessoas na sua habilidade para a execução de um comportamento de *coping* que permita lidar com o cancro e os seus tratamentos. Ao longo da trajetória da doença, são experienciadas várias fases (ex.: diagnóstico do cancro, tratamento e sobrevivência) que impõem diferentes desafios, os quais podem mudar a capacidade de *coping* e os recursos do indivíduo, afetando o seu funcionamento psicossocial e qualidade de vida (Chirico, Serpentini et al., 2017). A importância dos sentimentos de eficácia pessoal e de domínio bem-sucedido tem sido reportada em numerosos estudos, surgindo no cancro como um promotor de resultados favoráveis, nomeadamente, ao nível do humor, qualidade de vida e sintomas do cancro (Chirico, Serpentini et al., 2017; Foster et al., 2015; Heitzmann et al., 2011; Hinz et al., 2018; Thieme et al., 2017). Mais especificamente, ao nível do cancro da mama, a literatura revelou que uma maior autoeficácia para lidar com o cancro pode estar associada à idade avançada (Mosher et al., 2010; Shelby et al., 2014; Zhang et al., 2015), menor duração da doença (Mosher et al., 2010; Rottmann et al., 2010), maior escolaridade (Nejad et al., 2015; Rottmann et al., 2010; Zhang et al., 2015), mais comportamentos de saúde (Akin

et al., 2008) e melhor autoimagem (Lam & Fielding, 2007). Igualmente, a autoeficácia está associada positivamente com a função atencional (Champion et al., 2013), funcionamento físico (Rottmann et al., 2010) e negativamente com o medo de recorrência (Champion et al., 2013).

Ao nível do tratamento de quimioterapia, a literatura tem revelado que as pacientes com cancro da mama que sofrem mais significativamente com os efeitos colaterais, sentem uma redução da sua autoeficácia, com implicações na qualidade de vida (Cvetković & Nenadović, 2016). Por outro lado, as mulheres mais propensas a manter as suas atividades normais durante o tratamento e que se preocupam menos com o impacto da doença nas suas vidas são as que revelam maiores níveis de autocontrolo e de autoeficácia (Henselmans et al., 2010), refletindo-se numa perceção de domínio, crucial para promover resultados positivos nesta trajetória (Heitzmann et al., 2011). De facto, a maioria das teorias de adaptação à doença crónica preconizam a importância de se incorporar o controlo percebido ou a autoeficácia (Bandura, 1977; Lev et al., 1999; Prochaska & DiClemente, 1983; Schwarzer, 1992), através do fornecimento de informações e reforço para que as mulheres se envolvam em comportamentos que aumentem e recuperem o seu sentimento de controlo e autoeficácia (Gibbons & Groarke, 2018). Este aspeto é corroborado por outros estudos, que revelaram que maiores níveis de literacia na saúde estavam associados a um elevado nível de autoeficácia, que se repercutia em comportamentos mais positivos, como uma maior adesão terapêutica (Rust et al., 2015) e procura de informação (Lam et al., 2012).

Outros estudos no cancro da mama revelaram o papel moderador da autoeficácia para o *coping*, quer ao nível do *distress* e qualidade de vida (Chirico, Serpentini et al., 2017), na perceção da doença e medo de progressão da doença (Shim et al., 2017), assim como, nos sintomas físicos e bem-estar emocional (Shelby et al., 2014). Contudo, e tal como revelado por alguns estudos e teorias (ex.: Lazarus & Folkman, 1987 e Bandura, 1977, 1997), a autoeficácia para o *coping* pode, também, assumir um papel mediador no contexto do cancro da mama entre a perceção dos constrangimentos sociais e sintomas (Adams et al., 2016) o controlo pessoal e o *distress* psicológico (Henselmans et al., 2010) e sintomas de *distress* e qualidade de vida (Liang et al., 2016).

Com base na premissa de que a autoeficácia tende a desenvolver-se ao longo do tempo (Chang et al., 2014; Nejad et al., 2015), alguns estudos revelaram a importância e o impacto positivo de programas de intervenção individual e em grupo na promoção da autoeficácia destas mulheres (ex.: Bieyabanie et al., 2019; Carpenter et al., 2014; Namkoong et al., 2010; Sanaei et al., 2014; Wu et al., 2018).

3.1.4. Crenças acerca do Tratamento de Quimioterapia

As crenças sobre a medicação referem-se à perceção que o doente tem do seu tratamento e da sua doença. São constituídas por componentes positivas, nomeadamente, as crenças de que a medicação proporciona benefícios para a saúde; e componentes negativas que se traduzem nas preocupações com a medicação em termos de efeitos secundários (Horne, 2003; Horne et al., 1999). As crenças sobre medicamentos são formadas por experiências anteriores, existência de doenças anteriores, caraterísticas demográficas e comportamentos de adesão à medicação (Marshall et al., 2019).

Ao nível dos modelos comportamentais, Horne (2003) baseando-se no modelo autorregulador de Leventhal (1979, 1992), que enfatiza o papel das crenças individuais na autogestão da doença, incorporou as crenças com os medicamentos. De facto, tal como postulado pelo Horne (1999), a perceção do tratamento não se desenvolve isoladamente, mas em relação à representação que o indivíduo tem da sua doença e das expetativas que desenvolve acerca do efeito do tratamento. Por exemplo, quando os pacientes esperam melhorias sintomáticas através da medicação prescrita e as suas expetativas são defraudadas, poderá existir uma desmotivação na prossecução da medicação, resultando numa descontinuação do tratamento (Horne, 1999). Ainda a este nível, quando os pacientes são sujeitos a tratamento de quimioterapia e não têm efeitos colaterais, podem demonstrar *distress* por considerarem que os citotásticos usados não estão a ter impacto no seu corpo (Leventhal et al., 1986).

As crenças sobre medicação, que podem incluir dimensões positivas ou negativas, são definidas de acordo com um modelo mental mais amplo de representação da doença para a qual a medicação foi prescrita (Marshall et al., 2019). Neste sentido, é importante avaliar, também, no indivíduo a representação cognitiva da doença, a qual vai orientar as suas próprias respostas de *coping* face às exigências que a doença impõe (Leventhal et al., 1992).

Inserido no modelo de perceção da doença do indivíduo surge o modelo necessidade-preocupação (ex.: *Necessity-Concerns Framework*). Este modelo oferece um enquadramento importante para os profissionais de saúde abordarem e interpretarem as crenças, que sustentam as atitudes e decisões dos pacientes sobre o tratamento (Horne et al., 2013). O modelo necessidade-preocupação coloca em relação duas dimensões distintas: necessidade percebida da medicação prescrita (crenças de necessidade) e preocupações sobre potenciais efeitos colaterais adversos (crenças de preocupações) (Horne, 1997, 2003; Horne & Weinman, 1999). Assim, Horne et al. (2009) definiram, com base nas duas dimensões de crenças acerca dos medicamentos, quatro tipos de atitudes de pacientes: 1) aceitação (crenças de alta necessidade e baixa preocupação), 2) ambivalência (crenças de alta

necessidade e alta preocupação), 3) ceticismo (crenças de baixa necessidade e alta preocupação), e 4) indiferença (crenças de baixa necessidade e baixa preocupação). Operacionalizando, o modelo necessidade-preocupação indica que os doentes, perante a prescrição médica, ponderam implicitamente os benefícios face aos custos de aderir à prescrição, no momento de tomarem a decisão. A adesão ao medicamento será maior quanto mais as crenças de necessidade de medicamento dos doentes excederem as suas preocupações (Horne & Weinman, 1999; Phillips et al., 2014). Este dado é importante se tivermos em consideração que, em muitos casos, as crenças de preocupações sobrepõem-se às crenças de necessidade, o que se traduz, em menores taxas de adesão. Estas preocupações estão muito relacionadas com os perigos de dependência ou efeitos a longo prazo (Horne & Weinman, 1999), sobretudo porque muitas terapêuticas para doenças crónicas podem perdurar no tempo. Assim, adesão a longo prazo aos medicamentos pode ser influenciada pelas crenças e atitudes que os doentes têm em relação aos medicamentos e a perceção da etiologia das suas condições crónicas (Burroni et al., 2015). Quando os pacientes percecionam a sua doença como sendo aguda, ou seja, com uma duração temporária, e com poucas consequências pessoais ou sintomas, podem avaliar como existindo pouca necessidade de adesão ao tratamento regular/diário (Halm et al., 2006; Horne & Weinman, 1998).

De facto, muitos estudos com doenças crónicas (ex.: asma, cancro, diabetes, acidentes vasculares cerebrais, doença renal e depressão) têm demonstrado o valor explicativo das crenças de necessidade e preocupação na não adesão à medicação (Aikens et al., 2005; Clatworthy et al., 2009; Horne & Weinman, 1999, 2002; Ross et al., 2004; Shiyanbola et al., 2018), o que é crucial, principalmente, em condições que implicam tratamentos a longo prazo e efeitos adversos. Aliás, os estudos reforçam que as crenças relacionadas com o tratamento têm um poder preditivo mais forte do que as caraterísticas sociodemográficas e clínicas, ao nível da adesão ao tratamento (Aikens et al., 2005; Horne & Weinman, 2002; Horne et al., 2004).

Uma outra variável que pode ser importante na conjuntura da adesão terapêutica e crenças de preocupações é a literacia na saúde, assumindo inclusive um papel moderador nesta relação (Shiyanbola et al., 2018), uma vez que menores níveis de literacia na saúde estão relacionados com menor adesão terapêutica (Soones et al., 2017) e crenças de preocupação (Kale et al., 2015). A importância de aumentar a adesão terapêutica, em contexto de doença crónica, é fundamental para promover resultados positivos em termos de saúde.

Ao nível do cancro, as crenças sobre a necessidade de tratamento foram positivamente associadas ao *coping* ativo e uso de apoio emocional, enquanto que fortes crenças de preocupação com o tratamento estavam relacionadas com um maior reenquadramento positivo (Llewellyn et al., 2007b).

É um facto que as crenças sobre os resultados do tratamento influenciam as decisões, as quais são baseadas, nos adultos oncológicos mais velhos, na sobrecarga, nos resultados e na probabilidade de efeitos adversos (Tariman et al., 2012). Contudo, um construto de peso nesta equação é a qualidade de vida, uma vez que, para esta população oncológica mais velha, sobrepõe-se à duração da vida. As experiências anteriores relacionadas com a saúde e o conhecimento das opções de tratamento também influenciaram a decisão de tratamento (Tariman et al., 2012), o que ressalta a importância de disponibilizar informação precisa sobre cada tratamento, estando associada a fortes crenças de necessidade (Llewellyn et al., 2007a). Especificamente, no cancro da mama, um estudo revelou que as crenças acerca da hormonoterapia estavam associadas significativamente com o medo de recorrência: quanto maior o medo de recidiva, maior a perceção de necessidade (Corter et al., 2013), podendo esta última assumir o papel mediador na relação entre comunicação médica e adesão terapêutica (Arriola et al., 2014). A questão da informação sobre o tratamento de quimioterapia, de facto, é muito importante e valorizada pelas pacientes com cancro da mama (de Ligt et al., 2018), permitindo compreender o processo inerente à doença, avaliar os custos e benefícios das opções dos tratamentos e reduzir medos inerentes ao processo (Barak et al., 2012). Sem a informação referente ao processo e tratamentos, os pacientes oncológicos podem desenvolver crenças erróneas e uma avaliação negativa sobre o tratamento com impacto na adesão e resultados de saúde (Chen et al., 2013; Heisig et al., 2016). Muitas vezes, esta avaliação negativa está relacionada com as preocupações que as mulheres demonstram sobre os efeitos colaterais, podendo constituir uma barreira para iniciar a terapia preventiva Bober et al., 2004; Donnelly et al., 2014). Assim, a não iniciação à quimioterapia pode estar significativamente associada a fortes crenças negativas sobre a eficácia do tratamento, fracas crenças positivas acerca do tratamento, baixa qualidade de comunicação com os médicos e fortes expetativas de efeitos colaterais (Neugut et al., 2012).

Outro dado importante refere-se ao facto do número de prescrições médicas estar relacionado com as crenças de necessidade (Salgado et al., 2017) e, desta forma, com a adesão/persistência na terapêutica (Cahir et al., 2015; Moon et al., 2017). Assim, considerando a quimioterapia, provavelmente um maior número de ciclos prescritos poderá estar associado a maiores crenças de necessidade nas mulheres com cancro da mama e na sua adesão à terapêutica. Nesse sentido, é importante avaliar e compreender a heterogeneidade nas crenças das mulheres com cancro da mama para posteriormente desenvolver intervenções personalizadas que procurem dar resposta às suas preocupações sobre os tratamentos (Wan et al., 2017), ajudando-as no envolvimento das decisões de tratamento (Horne et al.,

2013), podendo aumentar a sensação de controlo na situação, perceção de autoeficácia e adesão à medicação.

3.1.5. Qualidade de Vida

A qualidade de vida é um construto que tem sido cada vez mais estudado em contextos de saúde primários, pela ênfase que os próprios profissionais de saúde e instituições/organizações de saúde atribuem (Fan et al., 2002; Howes et al., 2001; Xuan et al., 1999). A qualidade de vida é um construto subjetivo e multidimensional que engloba a saúde física, estado psicológico, crenças pessoais, relações sociais e caraterísticas do ambiente (WHO, 1997). O estudo da qualidade de vida é crucial pelas implicações que tem ao nível dos resultados de saúde, nomeadamente, no agravamento do curso da doença (Pickard et al., 2007), assim como, no impacto oneroso no PIB de um país (Ware et al., 1994). O aumento da esperança média de vida, o aumento das expectativas de uma vida digna e o interesse político na redução das despesas públicas suscitaram um interesse internacional pela qualidade de vida (Brown, 2015; Lang & Rupprecht, 2019). Tal interesse é denotado no crescente número de publicações científicas nesta área, sobretudo em países desenvolvidos (Haraldstad et al., 2019). A qualidade de vida é transcendente a todas as faixas etárias (Bowling, 1995, 2010) e é popular, sobretudo na área da saúde, mais propriamente, nos resultados de saúde. A este nível surgiu o conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) que inclui, a nível individual, perceções de saúde com ênfase na dimensão física, psicológica, ambiental/social e espiritual (Gandek et al., 2004; Haas, 1999). Contudo, a forma como as dimensões são rotuladas e interrelacionadas, pode ser diferente de autor para autor, dando origem a diferentes modelos teóricos (Haas, 1999). Existem vários modelos sobre a QdVRS (ex.: Ferrans et al., 2005; Sprangers & Schwartz, 1999; Wilson & Cleary, 1995) que orientam os profissionais de saúde no *design* de intervenções que respondam às necessidades dos indivíduos, tendo em consideração os percursores da QdVRS (Chan et al., 2009).

A avaliação da qualidade de vida é fundamental a nível populacional, uma vez que nos deparamos com sociedades cada vez mais envelhecidas e, neste sentido, um aumento da prevalência de doenças crónicas e morbilidades, com impacto na saúde (Mar et al., 2010). Nesta conjuntura, as pessoas idosas e doentes são as que revelam uma redução mais significativa nos seus estados de saúde percebidos (Huber et al., 2017). Um estudo, ao nível da população geral, revelou que ser mais jovem, do sexo masculino, casado/viver em união de facto, com maior nível de escolaridade, maior rendimento familiar anual e ser profissionalmente ativo estavam associados a um melhor estado de saúde (McCaffrey et al., 2016). Especificamente, ao nível das doenças crónicas, a componente dos sintomas (ex.:

psicológicos, Höfer et al., 2005) tem um grande impacto na perceção da qualidade de vida, uma vez que despoleta uma deterioração no funcionamento do indivíduo, repercutindo-se em menor qualidade de vida (Ojelabi et al., 2017). Este facto também é corroborado por outro estudo que revelou que as mulheres, que estão mais fisicamente ativas, são as que apresentam melhor qualidade de vida, assumindo, inclusive, um papel mediador na relação atividade física e sintomas de depressão (McIntyre et al., 2019).

Ao nível oncológico, a avaliação da qualidade de vida pode ajudar os clínicos a perceber as implicações físicas, mentais e emocionais do cancro, assim como o impacto dos efeitos colaterais dos tratamentos na pessoa. Esta avaliação pode auxiliar, também, na compreensão, para posterior escolha de terapêuticas, do equilíbrio entre os efeitos benéficos dos tratamentos e dos seus efeitos onerosos na rotina diária dos doentes (Pickard et al., 2007). Os pacientes podem sofrer de um comprometimento na sua qualidade de vida, ao longo da trajetória da doença, em função da perceção individual e das suas necessidades não atendidas (Miniotti et al., 2019) que pode estar relacionado com comorbilidades associadas, duração da doença, estádio do tumor (Götze et al., 2014), tratamentos sistémicos (Bonhof et al., 2018; Lohr, 2008), comprometimento cognitivo, físico (Rutherford et al., 2019), psicológico, social (Chabowski et al., 2016) e funcionamento sexual (Röhrl et al., 2020).

Respeitante ao cancro da mama, a neoplasia mais comum nas mulheres (André et al., 2014; Ferlay et al., 2013, 2018), a taxa de sobrevivência tem aumentado consideravelmente, graças a tratamentos cada vez mais efetivos (Ferlay et al., 2013), implicando maior foco nos resultados a longo prazo, como a qualidade de vida (Hopwood et al., 2007; Mierzynska et al., 2020; Paraskevi, 2012; Schoormans et al., 2015).

A qualidade de vida das mulheres com cancro da mama é pior do que na população geral, sobretudo em domínios como a vitalidade e o funcionamento emocional (sono, depressão e angústia), as quais interferem com as suas atividades diárias (Roine et al., 2016). Este impacto na qualidade de vida é maior entre as pacientes mais jovens (Brunault et al., 2015; Roine et al., 2016). Contudo, num outro estudo verificou-se que nas mulheres mais velhas com cancro da mama em estadio inicial, os resultados da qualidade de vida previram a mortalidade em 10 anos, independentemente das variáveis prognósticas associadas ao cancro da mama. Este resultado reforça a importância das intervenções aumentarem a qualidade de vida e, por inerência, a sobrevida das pacientes (DuMontier et al., 2018).

Em relação ao tratamento de quimioterapia, a qualidade de vida tende a diminuir à medida que os ciclos de tratamento aumentam (Sultan et al., 2017), devido a vários efeitos secundários, que têm um impacto negativo no funcionamento físico, social e emocional das pacientes (Ho et al., 2013). Um estudo demonstrou que a deterioração da qualidade de vida durante o tratamento de quimioterapia, pode

ser mais pronunciada após o terceiro ciclo de quimioterapia (Zhang et al., 2018), num total de seis ciclos. Igualmente, o impacto dos efeitos colaterais da terapia sistémica na qualidade de vida foi mais evidente no grupo da cirurgia conservadora de mama (Imran et al., 2019), provavelmente, devido à maior carga de toxicidade associada à quimioterapia.

Após os tratamentos, as mulheres com cancro da mama continuam a revelar decréscimo, por um longo período de tempo, na qualidade de vida (Hamer et al., 2017), quando comparadas com a população geral, embora com melhoria ao longo do tempo (Schmidt et al., 2018). Os fatores que podem estar subjacentes a tal diminuição incluem: *distress* emocional, fadiga, menopausa prematura (Kaur et al., 2018), problemas sexuais, afrontamentos, dor, polineuropatia, disfunção cognitiva e sono, tendo estes dois últimos marcada expressão no *follow* up de 5 anos (Schmidt et al., 2018).

Atualmente, existe um interesse crescente no estudo da qualidade de vida nas sobreviventes do cancro da mama, no sentido de avaliar os efeitos tardios dos tratamentos (ex.: físicos, psicossociais e cognitivos) e o impacto dos mesmos no dia a dia das mulheres (Bloom et al., 2012; Cheng et al., 2016; Gao & Dizon, 2013; Schoormans et al., 2015).

Outros fatores que se revelaram importantes foram a reconstrução mamária e as perceções da doença, uma vez que as mulheres com reconstrução mamária revelaram melhor qualidade de vida em todos os domínios, quando comparadas com as mulheres sem reconstrução; enquanto que perceções mais ameaçadoras da doença foram associadas a pior qualidade de vida em ambos os grupos (com reconstrução *versus* sem reconstrução) (Fanakidou et al., 2017). Esta última evidência também é reforçada num outro estudo longitudinal, ao revelar que as perceções da doença avaliadas 6 meses após o diagnóstico eram preditores consistentes da qualidade de vida em mulheres com cancro da mama, 15 meses após o diagnóstico (Ashley et al., 2015).

A autoeficácia no cancro também revelou ter uma relação positiva com a qualidade de vida, isto é, quanto maior a autoconfiança na capacidade de lidar com o cancro e seus desafios, maior a influência positiva na qualidade de vida, durante o tratamento de quimioterapia (Akin & Kas Guner, 2019; BorjAlilu et al., 2017). Segundo a literatura, a autoeficácia para o *coping* pode ser melhorada através da disponibilização de informação confiável e comprovada a estas doentes (Namkoong et al., 2010; Osborn et al., 2010; Triberti et al., 2019).

Utilizando o instrumento *European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module (EORTC QLQ-BR23)* (Sprangers et al., 1996), verificou-se que as mulheres, após tratamentos, apresentavam uma melhor imagem corporal e perspetiva futura, mas pior funcionamento sexual. Ao nível sexual, a idade (ser mais jovem),

comorbilidades emocionais (ex.: ter depressão), a natureza do relacionamento com seus parceiros, secura vaginal e preconceito com o corpo (ex.: sentir menor atratividade), podem surgir como principais fatores para os problemas na esfera sexual (Avis et al., 2018; Boquiren et al., 2016; Hsiao et al., 2019). Estes sintomas, nomeadamente, a imagem corporal, funcionamento e prazer sexual, podem permanecer inalteradas, ou seja, sem melhorias, 14 meses após a cirurgia (Hsiao et al., 2019).

Muitos tipos de intervenções têm sido desenvolvidos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida das mulheres com cancro da mama ao longo da trajetória da doença (Antoni, Lechner et al., 2006; Fors et al., 2010; Kim et al., 2017; Schmidt et al., 2015).

3.2. Variáveis Neuropsicofisiológicas

3.2.1. Memória de Trabalho e Flexibilidade Cognitiva

As funções executivas são descritas como operações cognitivas de ordem superior, tal como a flexibilidade cognitiva, inibição, planeamento de ações complexas, memória de trabalho, atenção e resolução de problemas (Najdowski et al., 2014), essenciais para a saúde física e mental, aprendizagem, novas situações, e desenvolvimento cognitivo, social e psicológico (Diamond, 2013).

A memória de trabalho, num contexto psicológico, surgiu em 1960 por Miller et al. como uma memória usada para planear e executar comportamentos, e, desde então, tem sido alvo de muitos estudos/interesses em áreas como a Psicologia, Biologia e Neurociência (Baddeley, 2010; Cowan, 2008). Embora sem concordância absoluta em relação a uma categorização única da memória, nomeadamente em termos das suas funções e mecanismos operativos (Baddeley, 2010; Cowan, 2008), a memória de trabalho é descrita como um sistema cognitivo que armazena brevemente informações num estado acessível para ser utilizado em complexas tarefas mentais (Baddeley, 2001). Permite, também, a atualização e manipulação da informação (Baddeley, 2001), implicando a função atencional (Engle, 2002).

Em termos de avaliação, a memória de trabalho pode ser avaliada por um conjunto de tarefas, tais como repetir um conjunto de dígitos, dizer uma palavra ou números inversamente, seguir instruções com múltiplas etapas, ou a retenção de informações, enquanto realizam tarefas de natureza diferente (elementos distratores) (Najdowski, 2017).

No modelo da memória de trabalho de Baddeley (2012, 2020) existem três componentes funcionais principais: o laço fonológico, o esboço visuoespacial e o executivo central. Estas três componentes interagem com a memória a longo prazo no buffer episódico, introduzido mais recentemente como uma espécie de *interface*, para a recuperação de informações anteriormente

aprendidas e necessárias para a resolução de problemas diários, assim como, para ajudar no processo de armazenamento a longo prazo da nova informação adquirida (Baddeley, 2012, 2020; Friedman & Miyake, 2004). Por este motivo, e tal como revela a literatura, a memória de trabalho é uma competência fundamental para a autoeficácia e, desta forma, para o desenvolvimento de estratégias de *coping* (Desjardins et al., 2017; Hocking et al., 2011; Hoffman & Schraw, 2009).

A flexibilidade cognitiva ou "*shifting*", que requer, entre outras funções, memória de trabalho e controlo inibitório, refere-se à habilidade de alternância entre diferentes perspetivas, tarefas ou estratégias mentais (Diamond, 2013), possibilitando o ajustamento apropriado de um comportamento, face às mudanças que ocorrem no ambiente (Dajani & Uddin, 2015; Diamond, 2013). Assim, a flexibilidade cognitiva exige uma reorientação da atenção para o estímulo relevante, ignorando outros (Jacques & Zelazo, 2005). Em contexto laboratorial e clínico é investigada mediante o uso de tarefas alternadas (Kiesel et al., 2010; Vandierendonck et al., 2010).

Vários estudos revelaram que uma melhor flexibilidade cognitiva e memória de trabalho está associada a resultados favoráveis ao longo do ciclo de vida (Chen, Yang et al., 2014; Davis et al., 2010; Diamond, 2013; Genet & Siemer, 2011; Grech et al., 2015; Rudnik et al., 2019). Contudo, os estudos também verificaram que condições específicas de doença crónica (ex.: lombalgia, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, insuficiência renal e apneia do sono) podem interferir com estas funções cognitivas (ex.: Berryman et al., 2013; Cleutjens et al., 2017; Davies & Harrington, 2016; González-Garrido et al., 2019; Morley, 2017; Munshi, 2017; Nunley et al., 2015; Yohannes et al., 2017), com repercussões ao nível do curso da doença e qualidade de vida do doente (Brands et al., 2005; Feng et al., 2013; Jung et al., 2013; Primožič et al., 2012; Sorensen et al., 2012). Mais concretamente, os doentes oncológicos, sem tumor no sistema nervoso central, estão em risco de complicações neurológicas (Anderson et al., 2019; Janelsins et al., 2014; Vardy et al., 2014). Vários fatores são apontados para justificar este risco de complicações neurológicas, como: as comorbilidades associadas a estes doentes (ex.: fadiga, sintomas de ansiedade, depressão e expetativas do tratamento) (Berman et al., 2014; Castellon et al., 2004; Hermelink et al., 2010; Schagen et al., 2012), o tratamento de quimioterapia (Ahles et al., 2010; Denlinger et al., 2014; Vardy et al., 2015; Wefel et al., 2011); hormoterapia e a radioterapia (Bradshaw & Wefel, 2014; Collins et al., 2009; Dijkshoorn et al., 2021; Treanor et al., 2017); mecanismos putativos, como as citocinas (Ahles & Saykin, 2007; Henneghan et al., 2018; Lyon et al., 2016) e os défices nos mecanismos de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) (Goode et al., 2002; Hung et al., 2005). Contudo, o comprometimento cognitivo, muitas vezes, pode não ser detetado devido a insensibilidade dos instrumentos neuropsicológicos para detetar

alterações subtis, uma vez que a maioria estão desenhados para patologias cerebrais com alterações mais pronunciadas (Anderson et al., 2019; Hutchinson et al., 2012). Dessa forma, foram recomendados, pelo *International Cognition and Cancer Task Force*, alguns instrumentos de avaliação neuropsicológicos para os doentes oncológicos (Wefel et al., 2011).

O cancro da mama é uma doença oncológica em que as queixas cognitivas são frequentes (Lange et al., 2019), podendo persistir até ao período de sobrevivência (Koppelmans et al., 2012; Menning et al., 2017), com implicações na vida da doente (Lange & Joly, 2017; Menning et al., 2017; Myers, 2012; Player et al., 2014; Von Ah et al., 2013). De facto, muitas pacientes com cancro da mama, que são tratadas com quimioterapia, apresentam uma pronunciada alteração ao nível do seu perfil cognitivo (Bernstein et al., 2017; Chen, Li et al., 2014; Sousa et al., 2020), embora o efeito possa ser variável em função da reserva cognitiva das pacientes (ex.: Vance et al., 2017). Tais alterações, designadas de *chemo-fog*, *chemobrain* ou, mais recentemente de *cancer-related cognitive impairment*, têm implicações no *distress* psicológico (Ando-Tanabe et al., 2012) e na qualidade de vida (Argyriou et al., 2011; Pinto & de Azambuja, 2011). As alterações cognitivas são sustentadas com evidências da neuroimagem que revelam alterações ao nível estrutural e funcional em certas áreas do cérebro (Ahles & Saykin, 2007; Bruno et al., 2012), uma vez que os agentes citostáticos, usados no tratamento de quimioterapia, são neurotóxicos, atravessam a barreira hematoencefálica, provocando alterações cognitivas (McDonald et al., 2013; Wardill et al., 2016). Estas alterações cognitivas, durante o tratamento de quimioterapia, podem ocorrer devido a transformações biológicas das vias pró-inflamatórias das citocinas (Jenkins et al., 2016; Kesler, Janelsins et al., 2013; Vitali et al., 2017), assim como, alterações nos níveis hormonais, nomeadamente, ao nível do estrogénio (Conroy et al., 2013).

Ao longo do tempo, e tal como tem sido revelado na literatura, existe um declínio cognitivo nas mulheres submetidas à quimioterapia, ao nível da memória de trabalho, atenção, velocidade de processamento de informação, memória verbal e visual (Argyriou et al., 2011; Bernstein et al., 2017; Chen, Li et al., 2014; Collins et al., 2012), embora, também haja estudos que não verifiquem estas alterações (ex.: Debess et al., 2010). As alterações cognitivas podem não estar apenas circunscritas ao momento do tratamento de quimioterapia, podendo existir antes (Cimprich et al., 2010; Dijkshoorn et al., 2021; McDonald et al., 2012). Vários fatores têm sido apontados como possíveis justificações para estas alterações cognitivas antes do tratamento de quimioterapia, como: a patogénese da própria doença (ex.: libertação de citocinas no organismo; Kesler et al., 2017); efeitos secundários da cirurgia ou da anestesia (Menning et al., 2015); preocupação e o *stress* decorrente do confronto com o diagnóstico, que se repercute num aumento da concentração de cortisol (Andreotti et al., 2015; Berman et al., 2014;

Kesler et al., 2017; Oei et al., 2006); comorbilidades pré-existentes nas pacientes (Menning et al., 2015) e as alterações ao nível do estrogénio, uma vez que assume um papel neuroprotetor no cérebro (Dijkshoorn et al., 2021; Zárate et al., 2017).

Findo o tratamento de quimioterapia e, numa altura em que o reingresso para a rotina diária é uma realidade, as alterações cognitivas (ex.: memória a curto e a longo prazo, velocidade de processamento de informação, atenção e concentração, linguagem e função executiva), podem ser ainda mais percecionadas pelas pacientes, devido às implicações na autoconfiança, vida social e vida profissional (Von Ah et al., 2013). As alterações cognitivas podem ser mais intensas nas mulheres mais velhas, comparativamente às mais jovens (pré-menopausa) (Blommaert et al., 2019). Também a hormonoterapia ou terapia endócrina, administradas durante 5 a 10 anos, podem ter consequências no funcionamento cognitivo, uma vez que interfere com os níveis de estrogénio (Bakoyiannis et al., 2015; Collins et al., 2009; Schilder et al., 2010).

Fruto da alteração cognitiva, há estudos RCT, de caráter interventivo, que comprovam a importância e a eficácia da estimulação cognitiva em mulheres com cancro da mama, mediante uma variedade de técnicas: treino/reabilitação cognitiva (Bray et al., 2017; Damholdt et al., 2016; Kesler, Hadi Hosseini et al., 2013; Von Ah et al., 2012), relaxamento/meditação, exercício físico (Derry et al., 2014; Janelsins et al., 2012; Mustian et al., 2015; Witlox et al., 2019), cognitivo-comportamentais (ex.: estratégias compensatórias) (Dolbeault et al., 2009; Ferguson et al., 2010).

3.2.2. Cortisol Salivar

Os glucocorticoides, sob a forma de cortisol em humanos, são descritos como hormonas esteroides adrenais, que estão sob o controlo do eixo neuroendócrino HPA (Arnett et al., 2015; Herman et al., 2016). Estas hormonas sintetizadas a partir do colesterol, segregadas pelo córtex adrenal e libertadas no sangue (Bozovic et al., 2013), apresentam um papel crucial nas respostas adaptativas a vários tipos de *stress* (Chung et al., 2011).

Em termos de processo fisiológico, o *stress* psicogénico é transmitido do cérebro ao corpo, através de duas vias principais: (1) via eixo HPA, do qual resulta a libertação de glucocorticoides (cortisol) e (2) via sistema nervoso simpático, através da libertação de catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) (Chrousos, 2009). Por sua vez, estas duas vias, vão coordenar a resposta de outros sistemas fisiológicos, nomeadamente, os sistemas imunológico e cardiovascular, bem como a produção de energia e/ou consumo para um comportamento de luta ou fuga, catalisando posteriormente os sistemas fisiológicos de volta à homeostasia (Chrousos, 2009).

O eixo HPA é importante na adaptação do nosso organismo a mudanças emocionais, físicas, químicas e imunológicas (Silverman et al., 2010). Apesar de ser um sistema complexo, é constituído sobretudo pela hormona libertadora da corticotropina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e cortisol, o efetor final do eixo HPA (Arnett et al., 2015; Tsigos & Chrousos, 2002). O ACTH, transmitido no sangue, estimula diretamente o córtex adrenal para sintetizar e segregar glucocorticoides na circulação geral, os quais interagem com recetores específicos em vários tecidos-alvo no cérebro e na periferia (Chung et al., 2011; Dunn, 2008).

Em termos de funcionalidade, o cortisol assume uma ação na regulação da manutenção do volume dos fluídos (ex.: água e sódio), metabolismo (ex.: glucose), imunidade e respostas inflamatórias (ex.: suprime, na fase aguda, a resposta à infeção e inflamação) e função cerebral (Jansen & Emerson, 2019). Outra caraterística do cortisol é o seu ritmo circadiano, caracterizada por variações de concentração ao longo do dia: concentrações mais elevadas ao acordar, atingindo o seu pico máximo 30 minutos depois (*cortisol awakening response*, CAR), diminuindo progressivamente ao longo do dia, atingindo o seu nível mais baixo (nadir) à noite, na hora de dormir (Andreotti et al., 2015; Chan & Debono, 2010; Derr et al., 2006; Pruessner et al., 1997). Esta variação está sob o controlo do relógio circadiano (Abe et al., 1979).

O ritmo circadiano e, por inerência, a produção de cortisol pode ser afetada pelo *stress* psicológico, o qual ativa mecanismos de resposta ao *stress* de forma continuada, promovendo uma desregulação do eixo HPA, com consequências adversas para a saúde (Andreotti et al., 2015; Antonova et al., 2011; Young et al., 2019). Assim, alterações nas concentrações de cortisol são, frequentemente, encontradas em muitas doenças humanas, incluindo a síndrome de Cushing, distúrbios do humor, doenças autoimunes, obesidade, alterações cognitivas e síndrome metabólica (ex.: diabetes tipo I e II) (Chrousos & Kino, 2007), com consequências ao nível da saúde (Goddard et al., 2015; Grynderup et al., 2013; Montero-López et al., 2017; Ouanes & Popp, 2019; van Belle et al., 2011; van der Goes et al., 2011; Vreeburg et al., 2013).

O diagnóstico do cancro e o seu tratamento são acontecimentos stressantes para o indivíduo (Antoni et al., 2009; Iwamitsu et al., 2005; Singer et al., 2015), podendo afetar a regulação neuroimunológica, contribuindo, assim, tanto para a exacerbação de sintomas, como para a progressão de doença (Antoni, Lutgendorf et al., 2006), com implicações na adaptação psicossocial (Antoni et al., 2009). Estas evidências são corroboradas na literatura, sustentadas em fatores bio-comportamentais (Andersen et al., 1994; Lutgendorf & Sood, 2011), no qual o *stress* pode contribuir para resultados de saúde mais negativos no cancro (ex.: progressão da doença) através da simbiose de fatores biológicos

(ex.: efeitos sobre resposta imunitária celular, angiogénese, invasão, apoptose e inflamação), psicológicos (ex.: *distress* emocional e qualidade de vida decorrente da trajetória da doença oncológica) e comportamentais (ex.: mais comportamentos de risco face à doença ou menor adesão terapêutica).

Ao nível do cancro da mama, alterações nas concentrações de cortisol podem facilitar a promoção e progressão do cancro da mama (Cash et al., 2015), aumentar a sobrevivência das células tumorais, minimizar a expressão dos genes que reparam o ADN das células cancerígenas e inibir a apoptose (morte celular programa) após a quimioterapia (Antonova & Mueller, 2008; Antonova et al., 2011; Flint et al., 2009; Pang et al., 2006; Zeitzer et al., 2016). Estas evidências das repercussões do cortisol são também reforçadas pelo paradigma psiconeuroimunológico ao nível do cancro da mama (Van der Pompe et al., 1994). De acordo com dados da literatura, importa ressaltar a tendência das mulheres com cancro da mama avançado apresentarem perfis circadianos de cortisol achatados, níveis consistentemente elevados ou flutuações (van der Pompe et al., 1996; Touitou et al., 1996). De facto, os padrões de cortisol alterados ocorrem, significativamente de forma mais frequente, em pacientes com cancro da mama metastático do que em controlos saudáveis (Abercrombie et al., 2004). Ainda a este nível, os padrões de cortisol diurno mais achatados (ex.: níveis mais baixos de manhã e níveis mais elevados à noite) preveem significativamente mortalidade em pacientes com cancro da mama metastático, independentemente da idade no diagnóstico e variáveis de doença (Sephton et al., 2000), estando, também, associados a características tumorais e aos tratamentos oncológicos (Abercrombie et al., 2004). Contudo, os estudos centram-se sobretudo nos corolários das alterações dos níveis de cortisol em mulheres com cancro da mama metastático (T4) e não em mulheres em estadios iniciais (I e II) (Carlson et al., 2007), as mais prevalentes (DeSantis et al., 2019; Simbrich et al., 2016).

Em relação ao impacto dos sintomas nos níveis de cortisol, o estudo de Hsiao et al. (2017) indicou que os efeitos colaterais dos tratamentos, como sintomas da menopausa, sintomas da mama e braço e a perda de cabelo podem ser considerados como stressores que influenciam a desregulação de padrões diários de cortisol no período de transição para a sobrevivência. Outro aspeto importante e que também pode interferir com os padrões de cortisol refere-se à qualidade do sono. A maioria (61%) das mulheres com cancro da mama relatam dificuldades em dormir (Fortner et al., 2002), as quais podem alterar o ritmo circadiano e a produção de cortisol (Tell et al., 2014), tal como revelado pelo modelo biocomportamental (Andersen et al., 1994; Carlson et al., 2007).

A fadiga também é outro efeito colateral decorrente da quimioterapia, que pode estar relacionado com a desregulação dos níveis de cortisol (Schmidt et al., 2016; Tell et al., 2014). Sendo um sintoma comum entre um substancial número de pacientes com cancro e sobreviventes oncológicos, a fadiga,

pode persistir, durante muitos anos, após tratamento oncológico (Bower et al., 2005; Lawrence et al., 2004; Prue et al., 2006; Schmidt et al., 2016).

Todavia, também os citostáticos usados no tratamento de quimioterapia, assim como, os protocolos de radioterapia, podem desregular o eixo HPA, interferindo nos níveis de cortisol (Andreotti et al., 2015).

Durante o período de transição, após o término dos tratamentos, os pacientes com cancro retornam às suas responsabilidades da vida diária, mas sem estarem totalmente preparados para lidar com o persistente sofrimento físico, muitas vezes causado pelos efeitos colaterais atrasados, decorrentes dos tratamentos e da terapia hormonal (ex.: aumento de peso e alteração da imagem corporal, afrontamentos, disfunções sexuais e alterações cognitivas) (Allen et al., 2009; Kantsiper et al., 2009; Mollica & Nemeth, 2015). Da mesma forma, também se deparam com a dificuldade psicossocial, relacionada com a retoma dos seus papéis sociais e profissionais, e o medo de recidiva, podendo influenciar, também, as suas respostas de *stress* (Allen et al., 2009; Mollica & Nemeth, 2015) e por inerência, níveis de cortisol. A importância de apoio neste momento de transição é crucial, se tivermos em consideração que as sobreviventes do cancro da mama que recidivaram apresentaram níveis mais elevados de cortisol salivar, quando comparadas com o grupo de mulheres livre de doença (Thornton et al., 2008). A imperiosidade de apoio neste momento, é ainda mais reforçada pela redução significativa dos contactos com os profissionais de saúde (Allen et al., 2009; Cardoso et al., 2019), o que se traduz numa menor monitorização emocional e física.

4. Variáveis Psicossociais, Neuropsicofisiológicas e Aroma Hedónico (Óleos Essenciais)

Desde os primórdios à atualidade que a simbiose funcional entre o sistema límbico e o olfativo é narrada (Broca, 1878/2015; Catani et al., 2013). Ao longo do tempo, o sistema límbico tem sido alvo de estudo em termos funcionais e estruturais (Isaacson, 1982; MacLean, 1949, 1952; Papez, 1937; Yakovlev, 1948). Atualmente, o sistema límbico é descrito como tendo um papel preponderante em processos básicos: motivação, memória, emoção, comportamento social, olfato, autoconhecimento, bem como, certos instintos primitivos (Kamali et al., 2015). Embora seja definido como um conjunto de estruturas situadas na parte medial do cérebro que estão interligadas, formando uma rede complexa (Feinstein et al., 2010), não existe consenso relativamente aos limites que integram o sistema límbico (Auchter & Monfils, 2015; Kötter & Meyer, 1992; LeDoux, 2000). Todavia, em termos anatómicos o sistema límbico é descrito como sendo composto pelo córtex orbitofrontal e giro cingulado, corpos

mamilares, fórnix, giro parahipocampal, hipocampo, amígdala, ínsula, núcleos talámicos anteriores e dorsomedial, sistema olfativo, área septal, núcleos *accumbens* (ventral estriado) e hipotálamo (Champney, 2016; Feinstein, 2010; Gould, 2020). A constituição do sistema límbico integra todas estruturas corticais e subcorticais que adjacentemente foram adicionadas, ao longo dos anos, com base em pesquisas efetuadas (Heimer & Van Hoesen, 2006) e da neuroimagem funcional (Catani et al., 2013).

Em relação ao sistema olfativo, do espetro dos sentidos que o ser humano utiliza no seu dia a dia, o olfato é sem dúvida o mais ancestral (Gottfried & Wilson, 2011). Anatomicamente, é constituído por um órgão sensorial (epitélio olfativo) e por regiões cerebrais específicas olfativas (bulbo olfativo e córtex olfativo superior), que estão incluídas anatomicamente no sistema límbico (Champney, 2016). De uma forma operativa, uma mensagem de odor move-se no sistema olfativo da seguinte forma anatómica: inicia com o nariz, epitélio olfativo e neurónios sensoriais olfativos, em seguida, passa no bulbo olfativo, glomérulos, mitral e células tufados (neurónios de segunda ordem), terminando no córtex olfativo, incluindo córtex piriforme e regiões do cérebro de ordem superior (Gottfried & Wilson, 2011).

A nível estrutural, a conetividade entre a emoção e olfato, é demonstrada pelo compartilhamento de algumas estruturas comuns, como a amígdala, ínsula, córtex cingulado anterior e córtex orbitofrontal (Gould, 2020; Soudry et al., 2011). Considerando que alguns axónios do trato olfativo têm relação direta com a amígdala (Champney, 2016; Gould, 2020; Herz, 2016), destaca-se o possível efeito dos aromas a nível emocional. Aliás, o córtex olfativo é o único sistema sensorial que tem uma relação direta com o sistema límbico, uma vez que a informação olfativa é transmitida diretamente à amígdala sem projetar para o tálamo (Masaoka & Homma, 2011; Rolls, 2015), ao contrário dos outros sistemas sensoriais (Champney, 2016).

Não existe um modelo teórico explicativo do efeito dos óleos essenciais a nível fisiológico e psicológico, que possibilite um enquadramento de investigações nesta área. Todavia, existem modelos e paradigmas que podem consubstanciar a aplicabilidade e o efeito dos óleos no ser humano, nomeadamente, a teoria ambiental de Nightingale (1992) e o paradigma estímulo (S) – organismo (0) – resposta (R) (Mehrabian & Russell, 1974). Na literatura existe um modelo que conjuga um sistema de interações envolvidos na resposta psiconeuroimunológica à música, baseado na evidência científica (Fancourt et al., 2014). Este modelo poderá ser adaptado para os óleos essenciais, na medida em que a música corresponde, igualmente, a estímulos sensoriais. Aliás, há evidências de que, em relação aos outros estímulos existentes no nosso meio ambiente (ex.: visuais ou auditivos), o estímulo olfativo é um dos mais potentes em termos de ação psicológica (Berthold-Losleben et al., 2018; Royet et al., 2000). Desta forma, um interesse crescente tem surgido na manipulação dos aspetos sensoriais do ambiente,

com o intuito de proporcionar sensações agradáveis e confortáveis ou exibirem um comportamento desejado.

As fragrâncias/óleos essenciais, geralmente agradáveis e com odores específicos, são utilizadas há milhares de anos, estando associadas a uma variedade de benefícios, sobretudo no bem-estar físico e psicológico (Ali et al., 2015). Sendo principalmente compostos orgânicos voláteis com vários componentes bioativos de monoterpeno e sesquiterpeno, os óleos essenciais são obtidos, especialmente, de plantas, resinas, secreções de animais e dos seus metabólitos (Ali et al., 2015; Ashour et al., 2010; Bakkali et al., 2008; Pavela, 2015). De facto, muitos estudos revelaram que a inalação de óleos essenciais afeta o cérebro, porque as suas propriedades atravessam a barreira hematoencefálica, interagindo com recetores no sistema nervoso central, despoletando ações diferentes (Kutlu et al., 2008; Touhara & Vosshall, 2009), que podem alterar parâmetros fisiológicos (Angelucci et al., 2014), assim como, psicológicos (Sánchez-Vidaña et al., 2017; Tsang et al., 2013). Todavia, existe uma variabilidade na sensibilidade aos odores em função do sexo, uma vez que as mulheres são geralmente mais sensíveis aos odores do que os homens, devido a razões biológicas (ciclo menstrual e hormonas associadas) (Doty & Cameron, 2009) e mais facilmente reativas e condicionadas emocionalmente através dos odores (Dalton, 1999; Kirk-Smith et al., 1983).

Os óleos essenciais podem ser utilizados através de três métodos: inalação, tópico (ex.: massagem) e oral (Allard & Katseres, 2016; Tisserand *&* Young, 2014). A inalação é o método mais rápido de impacto da ação dos óleos essenciais no organismo (Schneider, 2016). Pode ser direta, quando respiramos diretamente o óleo através de um tecido ou algodão impregnado, ou indireta respirando a essência que está dispersa no ar via difusor (Allard & Katseres, 2016). Atualmente, existe um dispositivo designado de AromaStick®, um inalador patenteado (Schneider, 2016) para auxiliar a inalação dos óleos essenciais, com evidências científicas no contexto oncológico (Dyer et al., 2014; Stringer & Donald, 2011).

Numa perspetiva clínica/interventiva, pode-se interpretar a ação dos estímulos olfativos, a dois níveis: (1) efeito distrator e positivo, na medida em que redireciona o foco atencional para longe da sobrecarga emocional face a algum evento mais negativo ou revisitação de uma memória traumática; (2) ação fisiológica, através da modulação direta da hiperatividade fisiológica provocada por emoções fortes (Daniels & Vermetten, 2016). No entanto, também é importante ter em consideração o fator hedónico do óleo essencial, o qual constituiu uma parte importante do efeito (Herz, 2009; Schneider, 2016), uma vez que apenas os óleos hedónicos tiveram efeitos positivos (Villemure et al., 2003) e aumentaram a adesão à inalação (Schneider et al., 2018), durante a intervenção.

Tem existido um aumento significativo de estudos que se centram no papel dos óleos essenciais nas funções cerebrais e a sua ação comportamental em população saudável e doente. Concretamente, a ação dos óleos essenciais estão associados a hormonas fisiológicas (ex.: cortisol) (Angelucci et al., 2014; Fukada et al., 2012), atividade cerebral e doenças neurodegenerativas (Ayaz et al., 2017; Fung et al., 2012; Loizzo et al., 2013), ação antimicrobiana (Tariq et al., 2019), redução da ansiedade (Diego et al., 1998; Navarra et al., 2015, Ni et al., 2013), humor/depressão (Diego et al., 1998; Navarra et al., 2015; Sánchez-Vidaña et al., 2017), dor (Lakhan et al., 2016; Villemure et al., 2003), frequência cardíaca, pressão arterial (Dong & Jacob, 2016; Kim et al., 2012; Perna et al., 2019) e sintomas de renite (Choi & Park, 2016).

Em relação a doenças oncológicas, os benefícios da inalação de óleos essenciais podem incluir uma panóplia de efeitos, desde a redução dos sintomas de ansiedade e *distress* emocional (Ozkaraman et al., 2018; Wilkinson et al., 2007), dor (İlter et al., 2019; Yayla & Ozdemir, 2017), náuseas e vómitos (Eghbali et al., 2018; Jafarimanesh et al., 2020; Salihah et al., 2016), mucosites (Tavakoli Ardakani et al., 2016), pressão arterial, frequência cardíaca (Goepfert et al., 2017), cortisol (Fukada et al., 2012; Stringer et al., 2008), saúde global e algumas dimensões da qualidade de vida (Lua et al., 2015) e melhorias na qualidade do sono (Blackburn et al., 2017; Heydarirad et al., 2019; Ozkaraman et al., 2018).

Mais especificamente, um estudo com pacientes com cancro revelou que a qualidade do sono e a ansiedade traço foi melhorada após a inalação de óleo de lavanda (Ozkaraman et al., 2018). Ainda neste âmbito, verificou-se o benefício do uso de óleos essenciais (ex.: hortelã-pimenta) em complemento com outro fármaco (Eghbali et al., 2018) ou isoladamente (Zorba & Ozdemir, 2017) na redução da incidência de náuseas e vómitos na fase aguda da quimioterapia. Nas mucosites, outro efeito colateral comum da quimioterapia, um estudo revelou que a duração e a severidade, assim como, a dor, secura e disfagia, foram significativamente reduzidas no grupo de tratamento, mediante o uso de óleos essenciais, como um colutório herbal (Tavakoli Ardakani et al., 2016). Todavia, também há registo de estudos com doentes oncológicos, que não demonstraram, ou apenas demonstraram parcialmente, o efeito dos óleos essenciais ao nível da qualidade de vida, depressão, ansiedade, náuseas e vómitos (ex.: Graham et al., 2003; Lua et al., 2015; Ndao et al., 2010; Tamaki et al., 2017).

A evidência da ação dos óleos essenciais, um recurso natural, inócuo e de baixo custo, associado ao domínio físico e emocional, pode ser importante, face ao aumento da carga tóxica, proveniente dos citostáticos usados no tratamento de quimioterapia e medicamentos para mitigar os efeitos colaterais relacionados com o mesmo (Lees & Chan, 2011). Apesar da polifarmácia ser um recurso necessário,

pode representar um fator de risco, para a população oncológica, pelas interações medicamentosas, podendo piorar algumas condições clínicas preexistentes (por exemplo, dexametasona e a diabetes), aumentar o declínio cognitivo (Niikawa et al., 2017) e afetar o resultado do tratamento oncológico (Balducci et al., 2013; Halli-Tierney et al., 2019), culminando em necessidade de hospitalização ou descontinuação precoce da quimioterapia (Maggiore et al., 2011). A polifarmácia, pode diminuir a adesão à medicação, aumentar os custos ao nível da saúde (pessoal e de sistema público) e piorar os resultados de saúde a longo prazo (Levy & Barney, 2016; Murphy et al., 2018). Decorrente dos efeitos a longo prazo dos tratamentos de quimioterapia e hormonoterapia, a polifarmácia nos sobreviventes com cancro é frequente (Hsu et al., 2019), destacando-se prescrições como benzodiazepínicos e/ou opiáceos (Murphy et al., 2018).

5. Modelo Teórico

5.1. Modelo Transacional de *Stress* e *Coping*

Os modelos teóricos são dispositivos heurísticos que visam fornecer uma melhor compreensão de um fenómeno, neste caso a qualidade de vida, através de uma representação esquemática de uma ou mais teorias que contempla as interrelações entre as dimensões inerentes a este construto (Walker & Avant, 2005). O presente estudo baseou-se no Modelo Transacional de *Stress* e *Coping* delineado por Lazarus e Folkman (1984, 1987), uma vez que nos fornece um quadro conceptual que permite determinar quais os fatores que podem estar associados a uma melhor (ou pior) qualidade de vida das mulheres com cancro da mama, tendo em consideração o momento de avaliação, assim como os fatores que medeiam esta relação.

De acordo com a teoria transacional de Lazarus e Folkman (1984), os indivíduos estão constantemente a avaliar os estímulos no interior do seu ambiente. Este processo de avaliação primária e secundária gera emoções e alterações fisiológicas a curto prazo que se estendem ao longo do tempo, podendo afetar a adaptação a longo prazo. Quando os estímulos são avaliados (avaliação primária) como ameaçadores, desafiadores ou prejudiciais (isto é, stressantes), são considerados (avaliação secundária) os recursos que temos disponíveis para minorar os efeitos desses estímulos. As avaliações cognitivas dos eventos são influenciadas por uma panóplia de fatores antecedentes, como a iminência de danos, intensidade, duração, ambiguidade, potencial controlabilidade e previsibilidade do evento, assim como, pelas crenças dos indivíduos sobre si (crenças de controlo pessoal) e sobre o ambiente (crenças de controlo situacional), os seus valores e compromissos, e as suas caraterísticas de personalidade. Tal

como referem Lazarus e Folkman (1984), estas duas avaliações (primária e secundária), interagem uma com a outra na definição do grau de *stress* e da força e qualidade da reação emocional ao evento stressante.

As estratégias de *coping* desenvolvidas, decorrentes desta avaliação, permitem lidar com as emoções geradas (estratégias centradas na emoção) e com o próprio fator de *stress* percebido (estratégias centradas no problema). Estas estratégias de *coping* terão um impacto nos resultados imediatos, os quais se estendem ao longo do tempo, podendo afetar os resultados de saúde (resultados a longo prazo), tais como a qualidade de vida (Lazarus, 1999). Tais resultados, a curto e a longo prazo, serão reavaliados como favorável, desfavorável, ou não resolvido. Desta forma, a avaliação cognitiva e o *coping* funcionam como mediadores dos relacionamentos stressantes decorrentes da simbiose pessoa-ambiente e dos seus resultados imediatos e de longo prazo (Folkman, et al., 1986). A resolução favorável dos fatores de *stress* suscita emoções positivas, enquanto que as resoluções desfavoráveis suscitam *distress*, catalisando o indivíduo a considerar outras opções de gestão do *stressor* (Folkman, 1997; Lazarus et al., 1985; Lazarus & Folkman, 1984, 1987). Por esse fator, o *coping* não é visto como algo estático, mas sim como mutável ao longo do tempo (Lazarus & Folkman, 1984).

A teoria transacional de Lazarus e Folkman postula que o processo global é recursivo, implicando uma interação recíproca e dinâmica entre os fatores envolvidos no processo, uma vez que os resultados obtidos são influenciados pela avaliação cognitiva e *coping*, mas também influenciam a reação subsequente, ou seja, a reavaliação cognitiva e *coping* (Lazarus & Folkman, 1984). Esta reação subsequente é corroborada, particularmente em contexto de *coping*, por estudos longitudinais (Carver et al., 1993; Danhauer et al., 2009; Paek et al., 2016). Igualmente, os autores também referem, ao nível da recursividade, que em diferentes pontos do curso dos eventos stressantes, uma variável antecedente pode ser um resultado, e vice-versa (Lazarus & Folkman, 1987).

A teoria transacional do *stress* e do *coping* (Lazarus & Folkman, 1984) tem revelado o seu valor heurístico especificamente na investigação. Sendo originalmente estudada numa amostra de comunidade envelhecida que demonstrava debilidades em termos de saúde e, por inerência, limitações funcionais significativas (por exemplo, Folkman & Lazarus, 1980), a teoria transacional de *stress* e *coping* tem sido amplamente estudada, reformulada (ex.: Folkman, 1997, 2008; Folkman & Moskowitz, 2004) e adaptada, ao longo do tempo, a várias doenças crónicas (ex.: Dysvik et al., 2005; Folkman & Greer, 2000; Kristofferzon et al., 2018; Meade et al., 2010; Pakenham, 1999; Park et al., 2018; Roy et al., 2020; Smith & Wallston, 1992; Smith et al., 2016).

Vários estudos confirmaram a influência das variáveis postuladas no modelo *stress* e *coping* sobre o ajustamento psicológico e a qualidade de vida de pacientes com cancro. Todavia, e de acordo com a literatura, a maioria dos estudos encontrados utilizam um *design* transversal (ex.: Jang & Kim, 2018; Kim et al., 2002; Laubmeier et al., 2004; Meier et al., 2007; Northouse et al., 2002; Zou et al., 2014). Poucos estudos, como o de Groarke et al. (2011) e Kershaw et al. (2008), suportem *designs* longitudinais com este modelo.

Tendo em conta o modelo de Lazarus e Folkman (1987) será considerado, entre os estudos 2 e 3, efeitos imediatos - os resultados obtidos durante ou logo após o evento alvo de avaliação; e efeitos a longo prazo - os resultados obtidos a partir de 5 meses, uma vez que os autores originais referem que estes efeitos podem reportar-se a meses ou anos. Finalmente, decidimos denominar de efeitos a médio prazo - tempo decorrido entre os efeitos imediatos e a longo prazo (um mês e meio). Neste sentido:

O **estudo 1 – Impacto do cancro da mama pós-cirúrgico na qualidade de vida de mulheres durante o tratamento de quimioterapia: Uma abordagem baseada em modelos de equações estruturais**, foi utilizado o modelo teórico transacional de *stress* e *coping* (Lazarus & Folkman, 1987) que descreve como as pessoas avaliam e lidam com as fontes de *stress* e quais os seus impactos a curto prazo (ex.: emocional e fisiológico) e a sua adaptação a longo prazo (ex.: qualidade de vida). Com base nos objetivos do estudo 1 foram avaliados em cada domínio descrito no modelo, as seguintes variáveis: 1) variáveis antecedentes: fatores pessoais (performance cognitiva: memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) e fatores da doença (autoimagem, sintomas da mama, sintomas do braço, tipo de cirurgia, funcionamento sexual); 2) a avaliação cognitiva que o indivíduo faz em relação ao stressor: perceção da doença e autoeficácia para o *coping*; 3) resposta imediatas (emocionais e fisiológicas) decorrentes desta avaliação cognitiva: *distress* psicológico e níveis de cortisol; e 4) resposta a médio prazo: qualidade de vida. Importa referir que, para cumprir os pressupostos teóricos abordados no modelo teórico, as variáveis antecedentes, avaliação cognitiva e respostas imediatas foram avaliadas na *baseline* (antes do tratamento de quimioterapia e pós cirurgia à mama) e os resultados a médio prazo no 2º. ciclo de tratamento de quimioterapia, correspondendo a um hiato temporal de 1 mês (em média). A figura 1 representa o modelo transacional com as variáveis do estudo 1 ressaltadas a sombreado cinza.

O **estudo 2 - O impacto a médio prazo de um aroma hedónico nos indicadores psicofisiológicos em mulheres com cancro da mama submetidas a quimioterapia: Um estudo clínico randomizado controlado,** utilizou também o modelo de *stress* e *coping* de Lazarus e Folkman (1987), para avaliar as eventuais mudanças nas variáveis estudadas no grupo submetido à inalação de um aroma hedónico (óleos

essenciais), por comparação com o grupo de controlo. De acordo com a teoria transacional, o *stress* resulta da transação entre o ambiente e a pessoa (Lazarus & Folkman, 1984). Desta forma, introduziu-se uma variável neutra e ambiental com o intuito de afetar esta simbiose relacional e por inerência a perceção de *stress*, com eventuais implicações nos resultados a médio prazo. Para este estudo, também foi considerada a premissa de recursividade entre as variáveis do modelo de Lazarus e Folkman (1987), no qual, por exemplo, as variáveis antecedentes podem assumir-se como resultados e vice-versa. Deste modo, os (1) *outcomes* [2] primários depressão, ansiedade e qualidade de vida, assumem-se como as variáveis de resultado a médio prazo do modelo de *stress* e *coping*. Os *outcomes* secundários, variáveis independentes, assumem-se como (2) variáveis antecedentes: efeitos colaterais, crenças de necessidade e de preocupação e memória de trabalho; (3) variáveis de avaliação cognitiva: perceção da doença e autoeficácia para o *coping*; (4) variáveis fisiológicas: cortisol e (5) variáveis de resposta imediata: *distress* emocional. Pretende-se, assim, avaliar o efeito das variáveis independentes nos *outcomes* primários e o papel moderador da inalação de um aroma hedónico, por comparação com o grupo de controlo não submetido à inalação. Para tal avaliaram-se as variáveis na *baseline* da intervenção, correspondendo ao M1 e, posteriormente, no momento M3, com uma janela temporal de 1 mês e meio, estabelecendo as diferenças entre grupos, após a intervenção com o aroma hedónico. A figura 2 representa o modelo de Lazarus e Folkman (1987) com as variáveis do estudo assinaladas a cinza e respetivas relações.

O **estudo 3 - Como é que um aroma hedónico pode ter impacto a longo prazo na ansiedade, depressão e qualidade de vida das mulheres com cancro da mama? Uma Análise de Modelos de Equações Estruturais de Painéis de Desfasamento Cruzado,** pretende estudar de que forma é que os *outcomes* primários se relacionam longitudinalmente, ou sejam, como interferem uns com os outros face à moderação de um aroma hedónico (óleos essenciais), sob a premissa da recursividade do modelo de Lazarus e Folkman (1987). Igualmente, no modelo de Lazarus e Folkman (1987) é explicado de que forma o funcionamento psicossocial, bem-estar psicológico e saúde física desenvolvem-se a longo prazo, face às fontes de *stress*, mas não aborda como estes resultados adaptativos a longo prazo se influenciam mutuamente. Contudo, os autores referem que o bom resultado num *outcome* adaptativo não traduz, necessariamente, o bom resultado em todos os *outcomes* adaptativos e que poderá existir relações diretas entre estes *outcomes* (Lazarus & Folkman, 1984). Assim, este estudo centra-se na última fase do modelo, a fase dos resultados a longo prazo, representados pela ansiedade, depressão e qualidade

[2] A palavra *outcomes* foi adotada ao longo do presente trabalho para facilitar a distinção entre os resultados estatísticos decorrentes dos estudos e os resultados primários que se referem à ansiedade, depressão e qualidade de vida.

de vida, estudadas ao longo de 6 meses (em média), correspondendo a três marcos temporais: M1 (baseline da intervenção), M3 (4º. ciclo de tratamento de quimioterapia) e M4 (3 meses após terminar o tratamento de quimioterapia). A figura 3 representa o modelo de Lazarus e Folkman com as variáveis do estudo assinaladas a cinza e respetivas covariâncias.

Figura 1

Modelo transacional de Stress e Coping de Lazarus e Folkman adaptado ao estudo 1

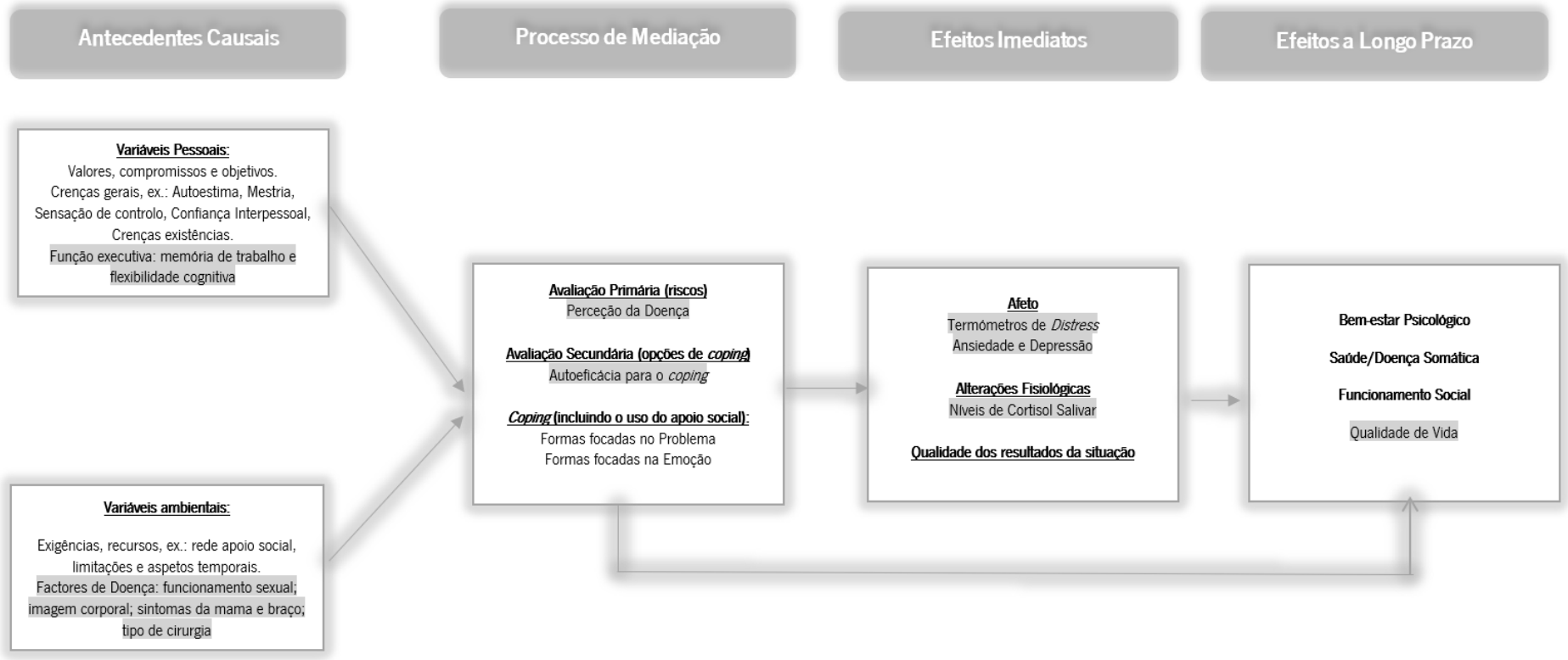


Figura 2

Modelo transacional de Stress e Coping de Lazarus e Folkman adaptado ao estudo 2

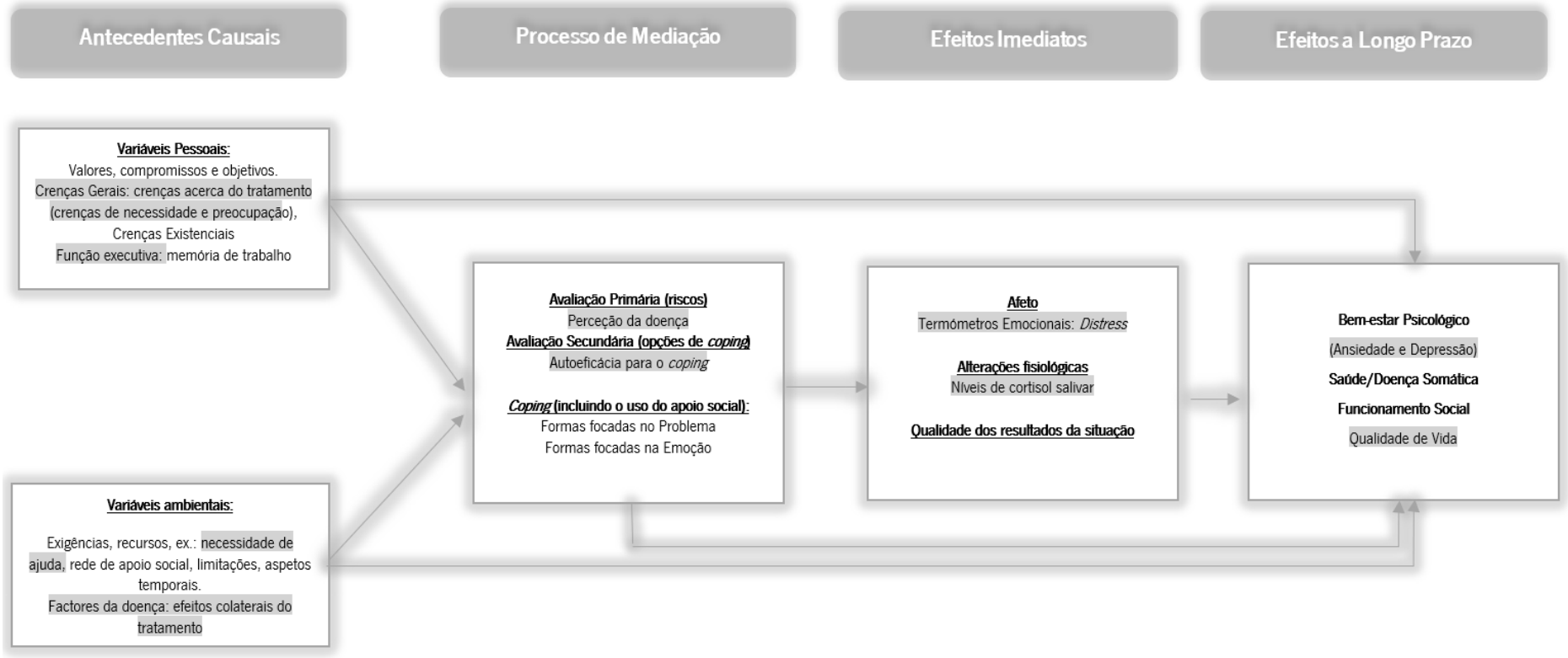
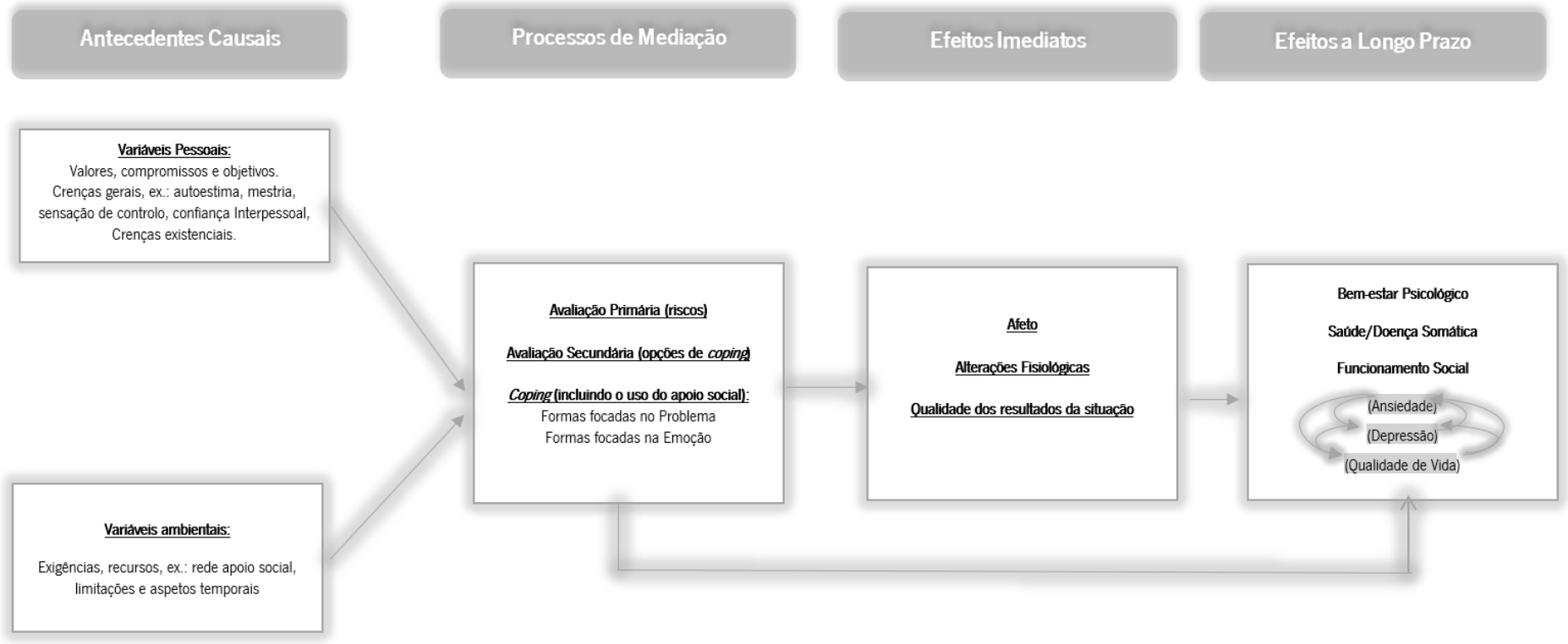


Figura 3

Modelo transacional de Stress e Coping de Lazarus e Folkman adaptado ao estudo 3



Parte II. Enquadramento Metodológico

6. Metodologia

O cancro da mama, mais concretamente o tratamento de quimioterapia, é um dos momentos mais impactantes na vida das mulheres, quer pelos seus efeitos colaterais, quer pela alteração que impõe na sua dinâmica de vida familiar, social e profissional, com repercussões a nível emocional, cognitivo, psiconeurofisiológico e na qualidade de vida.

O processo de adaptação a longo prazo a uma fonte de *stress*, como o cancro da mama, e a forma como as mulheres avaliam cognitivamente este stressor ao longo do trajeto da doença, é importante para delinear estratégias de intervenção para a prática clínica, assentes na evidência empírica. Este processo de avaliação cognitiva é mutável e dinâmico e, portanto, passível de intervenção, permitindo mudar a sua interpretação (ex.: reavaliação cognitiva) em função do *feedback* (Garland et al., 2009; Lazarus & Folkman, 1984). Igualmente, vivemos numa era em que os custos ao nível da saúde e o seu impacto no PIB é uma preocupação transversal a todos os países (Brown, 2015; Eurostat, 2020; Fedeli, 2014; Raghupathi & Raghupathi, 2020). Em paralelo verificamos um aumento da sobrevivência nas doentes com cancro da mama (Ferlay et al., 2019), à custa de tratamentos mais eficazes com múltiplos agentes quimioterapêuticos. Todavia, estes tratamentos também são mais longos e, por vezes, mais agressivos (ex.: sobretudo nas mais jovens) (Murphy et al., 2019; Ruddy et al., 2017), resultando numa maior sobrecarga química para o organismo (Nyrop et al., 2019; Sultan et al., 2017), mais hospitalizações (Ruddy et al., 2017) e maior polifarmácia (Alwhaibi et al., 2020). Neste sentido, os óleos essenciais podem adquirir destaque clínico, como uma técnica complementar económica, hedónica, não invasiva, biológica e com reduzidos efeitos colaterais (Price & Price, 2011).

Neste capítulo, numa primeira instância, são apresentados os objetivos que norteiam os diferentes estudos. De seguida, é apresentada a metodologia adotada, incluindo os critérios de seleção da amostra e as suas características gerais, processo de randomização, os procedimentos de recolha de dados, a descrição da intervenção e, por fim, as variáveis em estudo e instrumentos utilizados.

6.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho visou compreender o impacto de um aroma hedónico em variáveis clínicas, emocionais, cognitivas e neuropsicofisiológicas de mulheres com cancro da mama, a realizar tratamento de quimioterapia, no sentido de informar a intervenção para a diminuição da ansiedade e depressão, e da promoção da qualidade de vida.

6.2. Objetivos Específicos e Estudos

Os objetivos específicos e os respetivos estudos descritos na secção dos resultados são os seguintes:

Objetivo 1: Avaliar os fatores pós-cirúrgicos que preveem a qualidade de vida um mês depois, durante o tratamento de quimioterapia, com base no modelo de *stress* e *coping* de Lazarus e Folkman (1987).

Estudo 1: Impacto do cancro da mama pós-cirúrgico na qualidade de vida de mulheres durante o tratamento de quimioterapia: Uma abordagem baseada em modelos de equações estruturais (*Breast cancer post-surgical impact on women´s quality of life during chemotherapy treatment: A structural equation modelling approach*).

Objetivo 2: Avaliar as diferenças entre o grupo de controlo e grupo experimental, ao longo da intervenção, na ansiedade, depressão, *distress* emocional, autoeficácia para o *coping*, perceção da doença, função executiva (memória de trabalho), crenças acerca do tratamento, cortisol, efeitos colaterais do tratamento e qualidade de vida.

Estudo 2: Impacto a médio prazo de um aroma hedónico nos indicadores psicofisiológicos em mulheres com cancro da mama submetidas a quimioterapia: Um estudo clínico randomizado controlado *(The mid-term impact of a hedonic aroma on psychophysiological indicators in women with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial*).

Objetivo 3: Avaliar a relação temporal entre a ansiedade, depressão e qualidade de vida e as diferenças entre o grupo experimental (GE) e o grupo de controlo (GC), ao longo do tempo.

Estudo 3: Como é que um aroma hedónico pode ter impacto a longo prazo na ansiedade, depressão e qualidade de vida das mulheres com cancro da mama? Uma análise de modelos de equações estruturais de painéis de desfasamento cruzado *(How does a hedonic aroma impact long-term anxiety, depression, and quality of life in women with breast cancer? A cross-lagged panel model analysis).*

6.3. Participantes

A amostra é não probabilística e as participantes foram divididas em dois grupos: 57 participantes no GE e 58 no GC. Trata-se de um RCT, unicamente cego (a participante não sabe a que grupo pertence, apenas o investigador) e longitudinal (figura 4 - visão geral do estudo).

De acordo com os cálculos efetuados para estudos RCT (Noordzij et al., 2010), foram necessários aproximadamente 100 participantes no total (50 participantes por grupo) para se detetar uma diferença de 10 pontos entre os grupos na variável *outcome* qualidade de vida (ex.: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* - EORTC QLQ-C30), com um desvio padrão populacional de 15,43, de acordo com dados de estudo prévio (Lua et al., 2015), assumindo um poder de 90%, um *effect size* de .65 e um nível de significância de 5%.

Os critérios de inclusão na amostra foram: mulheres com cancro da mama em estádios iniciais (I a II); nível 0-2 no estado de desempenho funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), tratamento de quimioterapia adjuvante, idade igual ou superior a 18 anos e capacidade de leitura e escrita. Todas as participantes eram excluídas se apresentassem comprometimento olfativo (≤6), avaliada na *baseline* através do instrumento *smell diskettes* (Simmen et al., 1999), baixo nível de literacia em saúde (ponto de corte <14 para uma literacia inadequada) e doença psiquiátrica ou défice cognitivo, reportado no seu processo clínico.

A caracterização sociodemográfica e clínica da amostra das participantes ao longo dos cinco momentos de avaliação é apresentada nas tabelas 2, 3, 4 e 5. Por sua vez, as tabelas 6 e 7 apresentam a caracterização das variáveis neuropsicofisiológicas, ao longo dos cinco momentos de avaliação.

6.3.1 Processo de randomização

O processo de aleatorização foi realizado em função dos critérios de inclusão do estudo. Assim, sempre que uma participante era elegível foi alocada a um dos grupos (experimental ou de controlo), com alternância pelos grupos, numa proporção de 1:1.

Em termos do processo de randomização, optou-se por uma randomização simples, devido: a) N total ser superior a 100 (Ferreira & Patino, 2016; Kim & Shin, 2014), considerando que a probabilidade de balanceamento basal é proporcional ao aumento do N total; b) uma amostra com mais de 100 participantes, a estratificação das covariáveis poder ser feita estatisticamente no final da intervenção sem interferir com a eficácia do tratamento (Hewitt &

Torgerson, 2006; Rosenberger & Lachin, 2016); e c) existir alguma inconsistência na literatura sobre o efeito de covariáveis clínicas e sociodemográficas nos fatores de prognóstico (ex.: qualidade de vida, ansiedade e depressão) (Perevozskaya, 2014). A tabela 1 descreve o balanceamento das caraterísticas basais (sociodemográficas e clínicas) por grupo.

Com o objetivo de não descurar as caraterísticas fundamentais para uma ocultação de alocação, nomeadamente a incapacidade de os investigadores preverem e alterarem a alocação do paciente ao grupo, até que o mesmo esteja inequivocamente registado no estudo, foi selecionada a técnica dos envelopes para aleatorizar os participantes (Vickers, 2006), assim como, a colaboração de um elemento externo ao estudo. Assim, após a avaliação no momento *baseline*, um elemento externo à investigação, procedeu ao processo de aleatorização, o qual ocorria de três em três semanas (para ter um número mínimo de participantes). Assim, a identidade (ID) numérica da participante era colocada num papel envolvido em folha de alumínio dentro de um envelope e colocava-se, em cada envelope, a letra C para o grupo de controlo e a letra E para o grupo experimental. Posteriormente, os envelopes eram baralhados. De seguida, o colaborador externo abria o envelope e registava, usando um ficheiro de Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA), o grupo a que cada participante tinha ficado alocada. A grelha era depois fornecida ao investigador principal. Com o intuito de obtermos o mesmo número de participantes em cada grupo, foi tido em consideração o último grupo registado no estudo, ou seja, se o último grupo registado foi o de controlo, no caso de aleatorizarmos três participantes, o colaborador externo colocava dois envelopes com a letra E e um com a letra C.

As pacientes estavam cegas em relação à sua alocação, estando, apenas os investigadores cientes da intervenção que cada paciente estava a receber.

Tabela 1

Caraterísticas Sociodemográficas e Clínicas e Balanceamento por Grupo

M1 – *Baseline* (N = 112)	GC (N_{GC} = 56)	GE (N_{GE} = 56)	Diferenças entre grupos[a]
	Freq./ M (*DP*)	*Freq./ M* (*DP*)	Estimativa, *p-value*
Variáveis Sociodemográficas			
Idade	51.48 (10.34)	53.50 (10.22)	2.02, p = .295
Local de residência:			
Urbano	18	19	-0.08, p = .841
Rural	38	37	

Estado Civil:			
Casado/União de Facto	45	43	0.213, $p = .645$
Não casado[a]	11	13	
Educação:			
Ensino Básico	40	32	
Ensino Secundário	9	13	0.72, $p = .071$
Ensino Superior	7	11	
Situação Profissional:			
Ativo	1	3	-1.14, $p = .332$
Não ativo[b]	55	53	
Variáveis Clínicas			
Tipo de Cirurgia:			
Cirurgia conservadora mama	45	44	0.11, $p = .815$
Mastectomia[c]	11	12	
Estadio:			
I	27	17	0.759, $p = .055$
II	29	39	
Esvaziamento Axilar:			
Sim	29	25	0.29, $p = .450$
Não	27	31	
Número de ciclos de QT/ Citostáticos[d]			
4 ciclos (AC)	18	18	
6 ciclos (FEC-D)	15	9	0.36, $p = .297$
8 ciclos (AC-D)	7	4	
16 ciclos (AC-P)	16	25	
Grau de diferenciação do tumor:			
1	7	6	
2	35	37	-0.01, $p = .981$
3	14	13	
Número de meses desde o diagnóstico:	2.79 (1.12)	2.96 (1.32)	0.06, $p = .429$

Nota: M = Média; *DP* = Desvio-Padrão; *Freq.* = Frequências; QT = Quimioterapia.

[a] Inclui solteiro, separado, viúvo e divorciado.

[b] Inclui baixa médica, desempregada, reformada e doméstica.

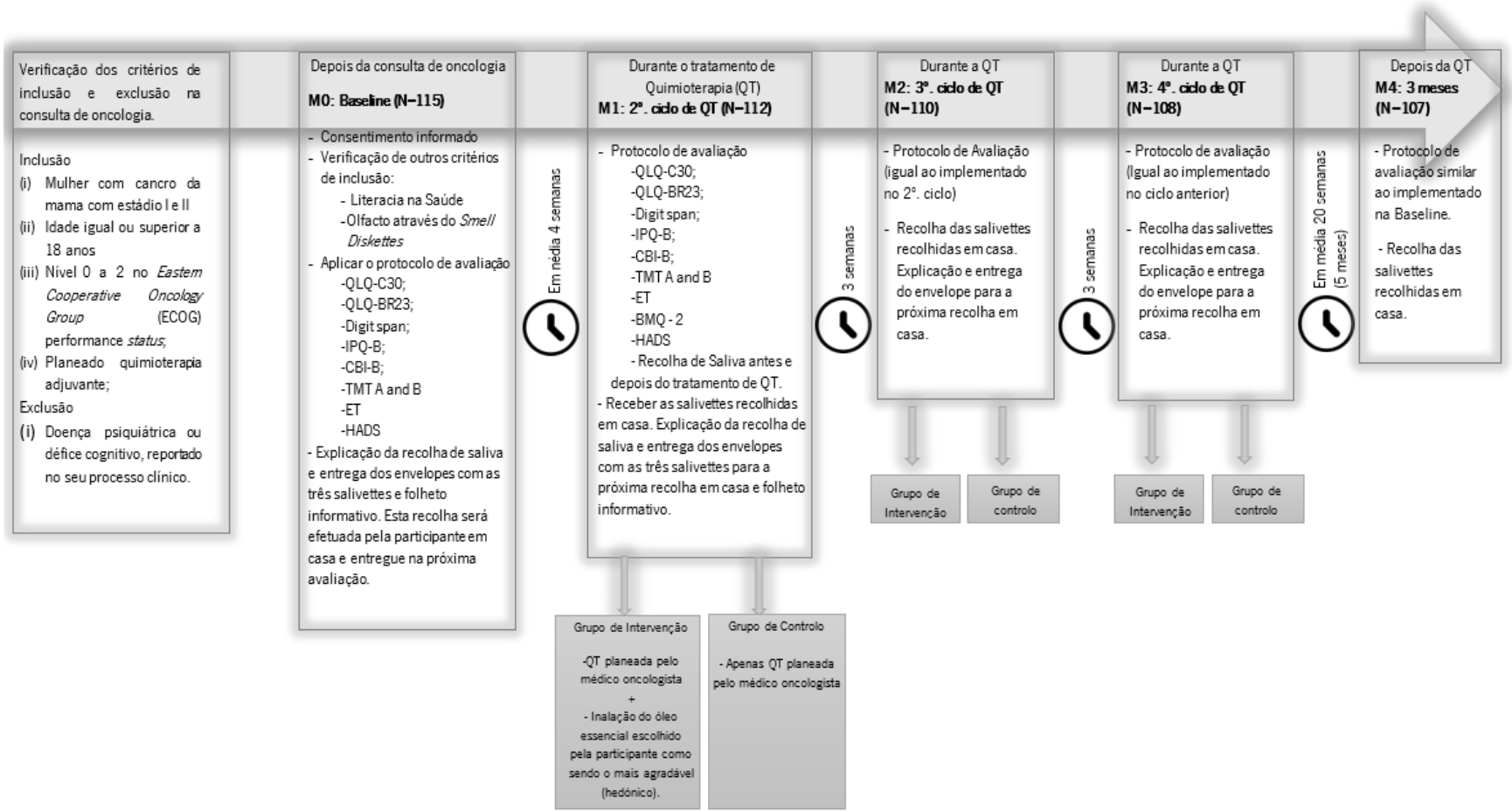
[c] Inclui mastectomia radical modificada, mastectomia simples e mastectomia bilateral.

[d] AC=adriamicina e ciclofosfamida; FEC-D = 5-fluorouracilo, epirrubicina e ciclofosfamida seguida de docetaxel; AC-D = adriamicina e ciclofosfamida seguida de docetaxel; AC-P = adriamicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel

[e] As diferenças e significâncias estimadas foram avaliadas utilizando a modelação por regressão. Foram selecionadas regressões adequadas (com ligações padrão) de acordo com a variável dependente: normal (idade), logística (local de residência, estado civil, situação profissional, tipo de cirurgia, estadio, esvaziamento axilar), ordinal (educação, números de ciclos de QT, grau de diferenciação do tumor), *Conway-Maxwell-Poisson* (meses desde o diagnóstico).

Figura 4

Visão Geral e Cronológica do Estudo



Nota. QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-BR23 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module; Digit span = WAIS III Subtest - Digit Span; IPQ-B = Brief Illness Perception Questionnaire; CBI-B = Cancer Behavior Inventory-Brief; TMT A and B = Trail Making Test Part A e B; ET = Emotion Thermometers; BMQ – 2 = Beliefs about Medicines Questionnaire – Specific; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

Tabela 2

Caracterização Sociodemográfica da Amostra total nos Cinco Momentos de Avaliação

	M0 (*N*=115)	M1 (*N*=112)	M2 (*N*=110)	M3 (*N*=108)	M4 (*N*=107)
Variáveis categóricas	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)
Local de residência					
Urbano	38(33.0)	36(32.1)	35(31.8)	34(31.5)	33(30.8)
Rural	77(67.0)	76(67.9)	75(68.2)	74(68.5)	74(69.2)
Estado Civil					
Solteira	11(9.6)	11(9.8)	10(9.1)	10(9.3)	10(9.3)
Casada/União de facto	90(78.2)	87(77.7)	86(78.2)	84(77.7)	85(79.4)
Divorciada	8(7.0)	8(7.1)	8(7.2)	8(7.4)	7(6.6)
Viúva	6(5.2)	6(5.4)	6(5.5)	6(5.6)	5(4.7)
Filhos					
Sim	97(84.3)	95(84.8)	93(84.5)	92(85.2)	90(84.1)
Não	18(15.7)	17(15.2)	17(15.5)	16(14.8)	17(15.9)
Escolaridade					
1º. Ciclo	33(28.7)	31(27.6)	30(27.3)	30(27.9)	29(27.1)
2º. Ciclo	21(18.3)	21(18.8)	20(18.2)	20(18.5)	20(18.7)
3º. Ciclo	22(19.1)	21(18.8)	21(19.0)	21(19.4)	20(18.7)

Ensino Secundário		22(19.1)	22(19.6)	22(20.0)	21(19.4)	21(19.6)
Ensino Superior		17(14.8)	17(15.2)	17(15.5)	16(14.8)	17(15.9)
Situação Profissional						
Trabalhadora ativa		4(3.5)	4(3.7)	4(3.6)	4(3.7)	4(3.7)
Baixa Médica		70(60.9)	69(61.6)	67(60.9)	65(60.2)	67(62.6)
Desempregada		9(7.8)	8(7.1)	8(7.3)	8(7.4)	8(7.5)
Reformada		22(19.1)	22(19.6)	22(20.0)	22(20.4)	19(17.8)
Doméstica		10(8.7)	9(8.0)	9(8.2)	9(8.3)	9(8.4)
Variáveis Intervalares	**Min-Máx**	**Média (*DP*)**	**Média (*DP*)**	**Média (*DP*)**	**Média (*DP*)**	**Média (*DP*)**
Idade	27-73	52.58 (10.20)	52.54 (10.28)	52.45 (10.31)	52.42 (10.39)	52.15 (10.30)
Escolaridade	3-17	8.67 (4.33)	8.74 (4.32)	8.82 (4.35)	8.71 (4.30)	8.83 (4.37)

Nota. M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; N = Amostra total; n = Frequência; % = Percentagem; Min = Mínimo; Máx = Máximo; DP = Desvio-Padrão.

Tabela 3

Caracterização Sociodemográfica da Amostra por Grupos (Experimental e Controlo) nos Cinco Momentos de Avaliação

	M0 (*N*=115)		M1 (*N*=112)		M2 (*N*=110)		M3 (*N*=108)		M4 (*N*=107)	
	GC (*n*=58)	GE (*n*=57)	GC (*n*=56)	GE (*n*=56)	GC (*n*=56)	GE (*n*=54)	GC (*n*=55)	GE (*n*=53)	GC (*n*=56)	GE (*n*=51)
Variáveis categóricas	*n* (%)		*n* (%)		*n* (%)		*n* (%)		*n* (%)	
Local de residência										
Urbano	19(32.8)	19(33.3)	17(30.4)	19(33.9)	17(30.4)	18(33.3)	16(29.1)	18(34.0)	17(30.4)	16(31.4)
Rural	39(67.2)	38(66.7)	39(69.6)	37(66.1)	39(69.6)	36(66.7)	39(70.9)	35(66.0)	39(69.6)	35(68.6)
Estado Civil										
Solteira	6(10.3)	5(8.8)	6(10.7)	5(8.9)	6(10.7)	4(7.4)	6(10.9)	4(7.5)	6(10.7)	4(7.8)
Casada/União de facto	46(79.3)	44(77.2)	44(78.6)	43(76.8)	44(78.6)	42(77.8)	43(78.2)	41(77.4)	44(78.6)	41(80.4)
Divorciada	2(3.5)	6(10.5)	2(3.6)	6(10.7)	2(3.6)	6(11.1)	2(3.6)	6(11.3)	2(3.6)	5(9.8)
Viúva	4(6.9)	2(3.5)	4(7.1)	2(3.6)	4(7.1)	2(3.7)	4(7.3)	2(3.8)	4(7.1)	1(2.0)
Filhos										
Sim	45(77.6)	52(91.2)	44(78.6)	51(91.1)	44(78.6)	49(90.7)	44(80.0)	48(90.6)	44(78.6)	46(90.2)
Não	13(22.4)	5(8.8)	12(21.4)	5(8.9)	12(21.4)	5(9.3)	11(20.0)	5(9.4)	12(21.4)	5(9.8)
Escolaridade										
1°. Ciclo	19(32.7)	14(24.6)	17(30.4)	14(25.0)	17(30.4)	13(24.0)	17(30.9)	13(24.5)	17(30.4)	12(23.6)

2°. Ciclo	11(19.1)	10(17.5)	11(19.6)	10(17.9)	11(19.6)	9(16.7)	11(20.1)	9(17.0)	11(19.6)	9(17.6)
3°. Ciclo	13(22.4)	9(15.8)	13(23.2)	8(14.3)	13(23.2)	8(14.8)	13(23.6)	8(15.1)	13(23.2)	7(13.7)
Ensino Secundário	9(15.5)	13(22.8)	9(16.1)	13(23.2)	9(16.1)	13(24.1)	8(14.5)	13(24.5)	9(16.1)	12(23.5)
Ensino Superior	6(10.3)	11(19.3)	6(10.7)	11(19.6)	6(10.7)	11(20.4)	6(10.9)	10(18.9)	6(10.7)	11(21.6)
Situação Profissional										
Trabalhadora ativa	1(1.7)	3(5.3)	1(1.8)	3(5.4)	1(1.8)	3(5.6)	1(1.8)	3(5.7)	1(1.8)	3(5.9)
Baixa Médica	36(62.1)	34(59.6)	36(64.3)	33(58.9)	36(64.3)	31(57.4)	35(63.6)	30(56.6)	36(64.3)	31(60.8)
Desempregada	4(6.9)	5(8.8)	3(5.3)	5(8.9)	3(5.3)	5(9.2)	3(5.5)	5(9.4)	3(5.3)	5(9.8)
Reformada	9(15.5)	13(22.8)	9(16.1)	13(23.2)	9(16.1)	13(24.1)	9(16.4)	13(24.5)	9(16.1)	10(19.6)
Doméstica	8(13.8)	2(3.5)	7(12.5)	2(3.6)	712.5)	2(3.7)	7(12.7)	2(3.8)	7(12.5)	2(3.9)

Variáveis Intervalares	**Min-Máx**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**	
	GC	**GE**										
Idade	27-72	32-73	51.72	53.46	51.48	53.59	51.48	53.46	51.49	53.38	51.48	52.90
			(10.27)	(10.14)	(10.36)	(10.18)	(10.36)	(10.26)	(10.46)	(10.34)	(10.36)	(10.27)
Escolaridade	3-17	4-17	8.02	9.33	8.14	9.34	8.14	9.50	8.07	9.38	8.11	9.57
			(4.08)	(4.50)	(4.04)	(4.54)	(4.04)	(4.54)	(4.05)	(4.49)	(3.97)	(4.60)

Nota. M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; GE = Grupo Experimental; GC = Grupo Controlo; N = Amostra total; n = Frequência; % = Percentagem; Min = Mínimo; Máx = Máximo; D.P = Desvio-Padrão.

Tabela 4

Caracterização cCínica da Amostra Total nos Cinco Momentos de Avaliação

	M0 (*N*=115)	M1 (*N*=112)	M2 (*N*=110)	M3 (*N*=108)	M4 (*N*=107)
Variáveis categóricas	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)
Primeiro diagnóstico					
Sim	110(95.7)	107(95.5)	105(95.5)	104(96.3)	102(95.3)
Não	5(4.3)	5(4.5)	5(4.5)	4(3.7)	5(4.7)
Familiar com esta doença					
Sim	20(17.4)	20(17.9)	19(17.3)	19(17.6)	18(16.8)
Não	95(82.6)	92(82.1)	91(82.7)	89(82.4)	89(83.2)
Medicação Aliviar Sintomas – Atualmente					
Sim	10(8.7)	10(8.9)	9(8.2)	8(7.4)	8(7.5)
Não	105(91.3)	102(91.1)	101(91.8)	100(92.6)	99(92.5)
Grau do tumor					
1	13(11.3)	12(10.7)	11(10.0)	11(10.2)	11(10.3)
2	75(65.2)	74(66.1)	73(66.4)	72(66.7)	71(66.4)
3	27(23.5)	26(23.2)	26(23.6)	25(23.1)	25(23.3)
Estadio					
I	45(39.1)	43(38.4)	41(37.3)	41(38.0)	41(38.3)

II	70(60.9)	69(61.6)	69(62.7)	67(62.0)	66(61.7)
Número de Ciclos					
4	38(33.0)	37(33.0)	37(33.6)	36(33.3)	37(34.6)
6	24(20.9)	24(21.5)	23(20.9)	23(21.3)	22(20.5)
8	12(10.4)	11(9.8)	11(10.0)	11(10.2)	11(10.3)
16	41(35.7)	40(35.7)	39(35.5)	38(35.2)	37(34.6)
Tipo de Cirurgia					
Conservadora da Mama	92(80.0)	90(80.4)	89(80.9)	89(82.4)	86(80.4)
Mastectomia	8(7.0)	8(7.1)	8(7.3)	8(7.4)	8(7.4)
Mastectomia Bilateral	2(1.7)	2(1.8)	2(1.8)	2(1.9)	2(1.9)
Mastectomia Radical Modificada	13(11.3)	12(10.7)	11(10.0)	9(8.3)	11(10.3)
Esvaziamento					
Sim	54(47.0)	53(47.3)	51(46.4)	49(45.4)	48(44.9)
Não	61(53.0)	59(52.7)	59(53.6)	59(54.6)	59(55.1)
Marcadores Moleculares					
Luminal A	6(5.2)	6(5.4)	6(5.5)	5(4.6)	6(5.6)
Luminal B HER-2 negativo	56(48.6)	54(48.2)	52(47.3)	51(47.2)	49(45.8)
Luminal B HER-2 positivo	34(29.6)	33(29.5)	33(30.0)	33(30.6)	33(30.8)
HER-2 superexpressão	8(7.0)	8(7.1)	8(7.2)	8(7.4)	8(7.5)
Triplo Negativo	11(9.6)	11(9.8)	11(10.0)	11(10.2)	11(10.3)

Variáveis Intervalares	Min-Máx	Média (*DP*)	Média (*DP*)	Média (*DP*)	Média (*DP*)	Média (*DP*)
Duração da doença – diagnóstico (Meses)	1-14	2.90 (1.22)	2.99 (1.30)	3.71 (1.41)	4.53 (1.67)	8.97 (3.03)
Duração da doença – desde *Baseline* (Meses)	0-10		0.83 (0.23)	1.49 (.39)	2.12 (0.61)	6.88 (2.37)
Duração da Doença – desde *Baseline* (Semanas)	3-43		3.56(1.00)	6.40(1.68)	9.10(2.60)	29.49 (10.17)

Nota. M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; N = Amostra total; n = Frequência; % = Percentagem; Min = Mínimo; Máx = Máximo; DP = Desvio-Padrão.

Tabela 5

Caracterização Clínica da Amostra por Grupos (Experimental e Controlo) nos Cinco Momentos de Avaliação

	M0 (*N*=115)		M1 (*N*=112)		M2 (*N*=110)		M3 (*N*=108)		M4 (*N*=107)	
	GC (*n*=58)	GE (*n*=57)	GC (*n*=56)	GE (*n*=56)	GC (*n*=56)	GE (*n*=54)	GC (*n*=55)	GE (*n*=53)	GC (*n*=56)	GE (*n*=51)
Variáveis categóricas	*n* (%)		*n* (%)		*n* (%)		*n* (%)		*n* (%)	
Primeiro diagnóstico										
Sim	55(94.8)	55(96.5)	53(94.6)	54(96.4)	53(94.6)	52(96.3)	52(94.5)	52(98.1)	53(94.6)	49(96.1)
Não	3(5.2)	2(3.5)	3(5.4)	2(3.6)	3(5.4)	2(3.7)	3(5.5)	1(1.9)	3(5.4)	2(3.9)
Familiar com esta doença										
Sim	9(15.5)	11(19.3)	9(16.1)	11(19.6)	9(16.1)	10(18.5)	9(16.4)	10(18.9)	9(16.1)	9(17.6)
Não	49(84.5)	46(80.7)	47(83.9)	45(80.4)	47(83.9)	44(81.5)	46(83.6)	43(81.1)	47(83.9)	42(82.4)
Medicação Aliviar Sintomas – Atualmente										
Sim	5(8.6)	5(8.8)	5(8.9)	5(8.9)	5(8.9)	4(7.4)	4(7.3)	4(7.5)	5(8.9)	3(5.9)
Não	53(91.4)	52(91.2)	51(91.1)	51(91.1)	51(91.1)	50(92.6)	51(92.7)	49(92.5)	51(91.1)	48(94.1)
Grau do tumor										
1	7(12.1)	6(10.5)	7(12.5)	5(8.9)	7(12.5)	4(7.4)	7(12.7)	4(7.5)	7(12.5)	4(7.8)
2	37(63.8)	38(66.7)	36(64.3)	38(67.9)	36(64.3)	37(68.5)	36(65.5)	36(67.9)	36(64.3)	35(68.7)

3	14(24.1)	13(22.8)	13(23.2)	13(23.2)	13(23.2)	13(24.1)	12(21.8)	13(24.6)	13(23.2)	12(23.5)
Estadio										
I	28(48.3)	17(29.8)	27(48.2)	16(28.6)	27(48.2)	14(25.9)	27(49.1)	14(26.4)	27(48.2)	14(27.5)
II	30(51.7)	40(70.2)	29(51.8)	40(71.4)	29(51.8)	40(74.1)	28(50.9)	39(73.6)	29(51.8)	37(72.5)
Número de Ciclos										
4	19(32.8)	19(33.3)	18(32.1)	19(33.9)	18(32.1)	19(35.2)	18(32.7)	18(34.0)	18(32.1)	19(37.3)
6	15(25.9)	9(15.8)	15(26.8)	9(16.1)	15(26.8)	8(14.8)	15(27.3)	8(15.1)	15(26.8)	7(13.7)
8	8(13.8)	4(7.0)	7(12.5)	4(7.1)	7(12.5)	4(7.4)	7(12.7)	4(7.5)	7(12.5)	4(7.8)
16	16(27.5)	25(43.9)	16(28.6)	24(42.9)	16(28.6)	23(42.6)	15(27.3)	23(43.4)	16(28.6)	21(41.2)
Tipo de Cirurgia										
Conservadora da Mama	47(81.0)	45(78.9)	45(80.4)	45(80.4)	45(80.4)	44(81.5)	45(81.8)	44(83.0)	45(80.4)	41(80.4)
Mastectomia	3(5.2)	5(8.8)	3(5.4)	5(8.9)	3(5.4)	5(9.3)	3(5.5)	5(9.4)	3(5.4)	5(9.8)
Mastectomia Bilateral		2(3.5)		2(3.6)		2(3.7)		2(3.8)		2(3.9)
Mastectomia Radical Modificada	8(13.8)	5(8.8)	8(14.2)	4(7.1)	8(14.2)	3(5.5)	7(12.7)	2(3.8)	8(14.2)	3(5.9)
Esvaziamento										
Sim	29(50.0)	25(43.9)	29(51.8)	24(42.9)	29(51.8)	22(40.7)	28(50.9)	21(39.6)	29(51.8)	19(37.3)
Não	29(50.0)	32(56.1)	27(48.2)	32(57.1)	27(48.2)	32(59.3)	27(49.1)	32(60.4)	27(48.2)	32(62.7)
Marcadores Moleculares										
Luminal A	1(1.7)	5(8.8)	1(1.8)	5(8.9)	1(1.8)	5(9.3)	1(1.8)	4(7.5)	1(1.8)	5(9.8)
Luminal B HER-2 negativo	30(51.7)	26(45.6)	29(51.8)	25(44.7)	29(51.8)	23(42.6)	28(50.9)	23(43.4)	29(51.8)	20(39.2)

Luminal B HER-2 positivo		21(36.3)	13(22.8)	20(35.7)	13(23.2)	20(35.7)	13(24.1)	20(36.4)	13(24.6)	20(35.7)	13(25.5)
HER-2 superexpressão		1(1.7)	7(12.3)	1(1.8)	7(12.5)	1(1.8)	7(13.0)	1(1.8)	7(13.2)	1(1.8)	7(13.7)
Triplo Negativo		5(8.6)	6(10.5)	5(8.9)	6(10.7)	5(8.9)	6(11.0)	5(9.1)	6(11.3)	5(8.9)	6(11.8)
Variáveis Intervalares	**Min-Máx**	**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**		**Média (*DP*)**	
Duração da doença – diagnóstico (Meses)	1-14	2.83 (1.14)	2.96 (1.31)	3.00 (1.04)	3.14 (1.38)	3.84 (1.04)	3.93 (1.34)	4.78 (1.08)	4.87 (1.40)	9.50 (1.84)	9.78 (1.84)
Duração da Doença – desde *Baseline* (Semanas)	3-43			3.48 (0.93)	3.27 (0.67)	6.50 (1.13)	6.24 (0.85)	9.51 (1.32)	9.23 (1.09)	30.92 (6.03)	31.84 (6.77)

Nota. M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; GE = Grupo Experimental; GC = Grupo Controlo; N = amostra total; n = frequência; % = percentagem; Min = Mínimo; Máx = Máximo; D.P = Desvio-Padrão.

Tabela 6

Caracterização Neuropsicofisiológica da Amostra Total nos Cinco Momentos de Avaliação

		M0 (*N*=115)	M1 (*N*=112)	M2 (*N*=110)	M3 (*N*=108)	M4 (*N*=107)
Variáveis psicológicas	Min-Máx	Média(*DP*)	Média(*DP*)	Média(*DP*)	Média(*DP*)	Média(*DP*)
Ansiedade (HADS)	0-21	7.35(4.28)	6.15(3.88)	6.30(3.88)	6.93(3.96)	6.97(3.84)
Depressão (HADS)	0-20	3.49(3.06)	4.21(3.38)	4.59(3.12)	4.86(3.33)	4.78(3.15)
Distress Emocional (ET)[a]	0-40	18.29(10.79)	16.28(10.17)	16.16(10.11)	15.90(9.96)	15.29(10.83)
Distress Emocional (ET)[b]	0-50	22.70(12.41)	19.82(12.05)	19.71(11.92)	19.67(11.85)	19.76(10.99)
Perceção da doença (IPQ-B)	0-62	35.20(10.81)	35.72(11.86)	36.75(10.81)	38.79(10.54)	35.89(12.61)
Crenças do tratamento (BMQ - 2)						
Necessidade Específica	5-18		12.04(3.12)	12.05(2.99)	11.97(2.75)	
Preocupação Específica	6-24		13.38(3.75)	13.18(4.18)	12.49(3.57)	
Autoeficácia (CBI-B)	39-99	78.00(11.70)	78.48(12.39)	77.24(11.65)	75.69(12.33)	80.28(9.48)
QV – Cancro (QLQ-C30)	32-98	81.34(11.06)	72.93(15.47)	71.29(16.09)	69.30(15.79)	75.17(15.05)
QV – Cancro da Mama (QLQ-BR23)						
Sintomas da Mama	0-75	15.94(11.06)	12.95(16.77)	12.58(17.18)	10.88(14.66)	16.67(16.78)
Sintomas do Braço	0-100	18.16(19.71)	12.30(16.77)	11.62(17.45)	10.60(15.67)	16.20(19.62)

Efeitos Colaterais	5-57		31.42(15.01)	29.31(14.95)	28.04(14.00)	14.29(10.96)
Funcionamento Sexual	0-67	24.06(21.76)	20.24(20.80)	19.70(19.44)	18.52(19.78)	19.94(22.13)
Imagem corporal	25-100	91.30(15.82)	86.61(19.86)	86.67(18.93)	88.19(17.73)	89.49(16.95)
Variáveis Neurofisiológicas						
Função Executiva (TMT)						
Parte A(segundos)	19-144	57.49(28.36)	52.14(24.67)	50.40(28.24)	50.30(27.00) (n=107)	49.64(25.15)
Parte B(segundos)	42-689	151.73(87.89)	139.02(84.72)	120.87(72.26)	115.28(67.64) (n=107)	123.70(81.35)
Memória de Trabalho (Subteste Digit Span – WAIS III)						
Direto	4-14	9.13(2.26) (n=108)	9.18(2.28)	9.39(2.17)	9.55(2.32)	9.24(2.21)
Indireto	2-13	4.81(2.18) (n=108)	4.79(2.25)	4.97(2.15)	4.98(2.30)	5.26(2.66)
Total	7-25	13.94(3.72) (n=108)	13.98(3.86)	14.36(3.70)	14.53(4.12)	14.50(4.26)
Cortisol Salivar						
Noite	0.14-16	1.52(1.71) (n=70)	3.28(7.94) (n=108)		4.24(10.37) (n=105)	2.04(2.41)

Acordar	0.0-35	8.19(4.91) (n=70)	8.05(7.61) (n=106)		7.40(8.56) (n=103)	9.88(5.74) (n=105)
30 minutos após acordar	2-36	10.62(6.83) (n=47)	9.75(8.99) (n=49)		11.11(11.48) (n=48)	13.86(7.72) (n=49)
Pré QT	0.19-66		5.15(5.10) (n=109)		4.52(7.37) (n=106)	
Pós QT	0.17-28		3.00(3.84) (n=106)		2.79(4.19) (n=105)	

Nota. M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; N = Amostra total; Min = Mínimo; Máx = Máximo; DP = Desvio-Padrão; QT = Quimioterapia; QV = Qualidade de Vida; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; ET = Emotion Thermometers; IPQ-B = Brief Illness Perception Questionnaire; BMQ – 2 = Beliefs about Medicines Questionnaire – Specific; CBI-B = Cancer Behavior Inventory-Brief; QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-BR23 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module; TMT = Trail Making Test Part A e B; Digit span = WAIS III Subtest - Digit Span.

[a] Valores com os primeiros quatro domínios emocionais; [b] Valores com os cinco termómetros.

Tabela 7

Caracterização Neuropsicofisiológica da Amostra por Grupos nos Cinco Momentos de Avaliação

			M0 (*N*=115)		M1 (*N*=112)		M2 (*N*=110)		M3 (*N*=108)		M4 (*N*=107)	
			GC (*n*=58)	GE (*n*=57)	GC (*n*=56)	GE (*n*=56)	GC (*n*=56)	GE (*n*=54)	GC (*n*=55)	GE (*n*=53)	GC (*n*=56)	GE (*n*=51)
Variáveis psicológicas	Min-Máx		Média(*DP*)		Média(*DP*)		Média(*DP*)		Média(*DP*)		Média(*DP*)	
	GC	GE										
Ansiedade (HADS)	0-21	0-18	7.67 (4.47)	7.02 (4.09)	7.04 (4.08)	5.27 (3.50)	6.70 (3.88)	5.89 (3.87)	7.09 (3.80)	6.75 (4.15)	7.57 (3.38)	6.31 (4.24)
Depressão (HADS)	0-20	0-16	3.78 (3.15)	3.19 (2.95)	4.55 (3.76)	3.88 (2.94)	4.80 (3.07)	4.37 (3.19)	4.76 (2.84)	4.96 (3.80)	5.16 (3.04)	4.35 (3.24)
Distress Emocional (ET)[a]	0-40	0-35	19.05 (10.62)	17.51 (11.01)	17.16 (10.05)	15.39 (10.30)	17.79 (9.36)	14.48 (10.66)	15.91 (10.06)	15.91 (9.94)	15.61 (10.26)	14.94 (11.51)
Distress Emocional (ET)[b]	0-47	0-50	23.21 (12.19)	22.18 (12.72)	21.04 (12.02)	18.61 (12.06)	21.48 (11.48)	17.87 (12.19)	19.78 (12.05)	19.55 (11.75)	20.05 (10.60)	19.43 (11.49)
Perceção da Doença (IPQ-B)	9-68	0-61	36.83 (10.42)	33.54 (11.03)	37.96 (11.12)	33.48 (12.25)	38.43 (10.92)	35.00 (10.50)	38.91 (10.33)	38.66 (10.85)	37.00 (11.32)	34.67 (13.91)
Necessidade Específica (BMQ)	5-19	5-22			11.63 (2.94)	12.45 (3.27)	12.20 (3.05)	11.91 (2.95)	12.04 (2.80)	11.91 (2.72)		

Preocupação Específica (BMQ)	6-24	7-21			12.48 (3.69)	14.29 (3.63)	12.89 (4.29)	13.48 (4.07)	12.31 (3.56)	12.68 (3.60)		
Autoeficácia para o coping (CBI-B)	46-99	39-99	75.40 (11.28)	80.63 (11.63)	77.88 (12.41)	79.09 (12.46)	76.39 (10.87)	78.11 (12.45)	75.20 (13.15)	76.19 (11.52)	78.23 (9.37)	82.53 (9.17)
QV (QLQ-C30)	31.11-98.33	26.67-100.00	81.19 (10.51)	81.49 (11.69)	71.14 (16.01)	74.72 (14.84)	69.32 (13.61)	72.93 (18.70)	69.34 (15.29)	69.25 (16.43)	73.67 (14.34)	76.80 (15.77)
Sintomas da mama (QLQ-BR23)	0-100	0-100	15.66 (18.80)	15.94 (19.70)	14.43 (18.77)	11.46 (14.53)	13.99 (18.81)	11.11 (15.36)	11.36 (17.00)	10.38 (11.89)	17.56 (17.24)	15.69 (16.38)
Sintomas do Braço (QLQ-BR23)	0-100	0-77.78	20.88 (20.72)	18.16 (19.71)	14.68 (17.23)	9.92 (16.09)	13.89 (19.90)	9.22 (14.41)	12.12 (17.28)	9.01 (13.79)	18.06 (21.25)	14.44 (17.71)
Efeitos Colaterais (QLQ-BR23)	0-71.43	0-80.95			32.91 (15.79)	29.93 (14.18)	29.76 (13.26)	28.84 (16.64)	28.22 (14.28)	27.85 (13.83)	15.82 (10.16)	12.61 (11.66)
Funcionamento Sexual (QLQ-BR23)	0-100	0-100	23.28 (20.93)	24.06 (21.76)	18.75 (19.61)	21.73 (22.00)	17.56 (18.10)	21.91 (20.69)	19.09 (18.54)	17.92 (21.14)	18.45 (20.52)	21.57 (23.87)
Imagem Corporal (QLQ-BR23)	8.33-100.00	16.67-100.00	91.52 (14.35)	91.30 (15.82)	84.08 (20.24)	89.14 (19.33)	87.80 (18.53)	85.49 (19.44)	87.27 (19.50)	89.15 (15.81)	90.63 (15.33)	88.24 (18.65)
Variáveis Neurofisiológicas												

TMT – Função Executiva												
Parte A	12-170	14-178	57.20 (30.17)	57.79 (26.65)	51.68 (26.82)	52.60 (22.56)	48.69 (24.38) (n=53)	52.11 (31.77) (n=53)	50.63 (27.71)	49.95 (26.48) (n=52)	50.74 (29.42)	48.42 (19.59)
Parte B	38.00-436.20	27.00-689.00	155.21 (86.79)	148.19 (89.62)	134.43 (78.12)	143.61 (91.32)	121.94 (71.05) (n=53)	119.80 (74.11) (n=53)	120.09 (74.70)	110,19 (59.58) (n=52)	125.97 (68.98)	121.20 (93.71)
Memória de Trabalho (Digit Span – WAISIII)												
Direto	4-14	3-15	9.00 (2.06) (n=54)	9.26 (2.44) (n=54)	8.80 (2.08)	9.55 (2.43)	9.18 (2.24)	9.61 (2.07)	9.27 (2.22)	9.83 (2.41)	9.20 (2.12)	9.29 (2.33)
Indireto	1-13	1-13	4.44 (2.00) (n=54)	5.19 (2.30) (n=54)	4.48 (2.07)	5.11 (2.39)	4.86 (1.96)	5.09 (2.35)	4.71 (2.12)	5.26 (2.46)	5.29 (2.60)	5.24 (2.75)
Total	6-24	6-21	13.44 (3.42) (n=54)	14.44 (3.97) (n=54)	13.29 (3.64)	14.68 (3.99)	14.04 (3.77)	14.70 (3.63)	13.98 (4.00)	15.09 (4.21)	14.48 (4.17)	14.53 (4.41)

Cortisol Salivar											
Noite	0.11-68.86	0.11-49.87	1.41 (1.43) (n=34)	1.63 (1.96) (n=36)	2.75 (7.50)	3.85 (8.42) (n=52)		4.16 (10.43)	4.33 (10.42) (n=50)	2.44 (3.06)	1.60 (1.28)
Acordar	0.00-59.75	0.00-59.75	7.75 (4.97) (n=34)	8.61 (4.88) (n=36)	7.88 (9.14) (n=54)	8.23 (5.69) (n=52)		6.40 (6.70) (n=53)	8.46 (10.14) (n=50)	9.93 (6.59)	9.82 (4.65) (n=49)
30 minutos após acordar	0.08-39.77	0.11-13.50	9.36 (6.44) (n=24)	11.93 (7.12) (n=23)	11.30 (10.02) (n=26)	8.00 (7.49) (n=23)		12.78 (12.12) (n=23)	9.13 (10.63) (n=22)	14.18 (8.08) (n=26)	13.50 (7.46) (n=23)
Pré QT	0.08-31.02-	0.17-65.94			5.30 (5.17) (n=54)	5.01 (5.08) (n=55)		4.28 (5.31)	4.78 (9.13) (n=51)		
Pós QT	0.11-22.88	0.22-35.49			2.50 (2.11) (n=53)	3.51 (4.97) (n=53)		2.70 (4.18)	2.89 (4.24) (n=50)		

Nota. M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; N = Amostra total; n = Amostra por grupo; GE = Grupo Experimental; GC = Grupo de Controlo; Min = Mínimo; Máx = Máximo; DP = Desvio-Padrão; QT = Quimioterapia; QV - Qualidade de Vida; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; ET = Emotion Thermometers; IPQ-B = Brief Illness Perception Questionnaire; BMQ – 2 = Beliefs about Medicines Questionnaire – Specific; CBI-B = Cancer Behavior Inventory-Brief; QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-BR23 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module; TMT = Trail Making Test Part A e B; Digit span = WAIS III Subtest - Digit Span.

[a] Valores com os primeiros quatro domínios emocionais; [b] Valores com os cinco termómetros.

6.4. Procedimento Geral

Este estudo foi realizado em quatro hospitais na zona norte do país: Unidade Local de Saúde do Alto Minho (Viana do Castelo), Hospital de Santa Maria Maior (Barcelos), Hospital de Braga e Hospital da Senhora da Oliveira (Guimarães).

Numa primeira instância, o estudo foi apresentado aos diretores do serviço de oncologia/unidade de dia e posteriormente enviado para a comissão de ética para a saúde de cada hospital. Após a aprovação (Aprovações: nº11133/2016; ref.39/2017; nº9/2016; CESHB 015/2016), foi iniciado o processo de recolha da amostra.

O estudo utilizou um desenho longitudinal com cinco momentos de avaliação: *baseline* (M0) após a cirurgia à mama; 2º. ciclo de tratamento de quimioterapia (M1); 3º. ciclo de tratamento de quimioterapia (M2); 4º. ciclo de tratamento de quimioterapia (M3) e 3 meses após o término do tratamento de quimioterapia (M4). Os momentos definidos ao longo do tempo estavam em consonância com os momentos circunscritos nas *guidelines* internacionais para os tratamentos de cancro da mama e praticados nos hospitais nacionais.

As participantes foram identificadas pela investigadora principal na consulta de grupo da mama, que ocorre semanalmente entre os profissionais de saúde envolvidos na trajetória da doença (ex.: médico radiologista, cirurgião geral ou ginecologista, oncologista, radioterapeuta e enfermeiros). Nestas consultas de grupo, e após a apresentação do historial médico de cada doente, procedeu-se à sinalização das possíveis participantes do estudo, de acordo com os critérios de inclusão. Findo a consulta de grupo e em função da definição do tratamento médico vindouro, era agendada a primeira consulta com a médica oncologista. Assim, após a prévia sinalização das participantes candidatas ao estudo, a investigadora compareceu à primeira consulta de oncologia, a qual antecede o tratamento de quimioterapia. Esta consulta tem o objetivo de informar a paciente acerca do seu tratamento de quimioterapia, nomeadamente, o número de ciclos a realizar, o esquema aplicado e os sintomas mais frequentes associados ao mesmo. Nesta consulta é realizado um resumo da história médica de cada participante e respetiva medicação. Esta informação é fundamental para efetivar a sinalização prévia das candidatas ao estudo, uma vez que, em algumas situações, deparamo-nos com um historial psiquiátrico, dificuldades de compreensão e autonomia pessoal e medicação com efeitos nos níveis de cortisol.

6.5. Intervenção

6.5.1. Estímulo

Os óleos essenciais utilizados neste estudo foram bergamota (*Citrus bergamia*), gerânio (*Pelargonium graveolens*), e verbena exótica (*Litsea cubeba*) cultivados em Itália, Egipto e China, respetivamente. Estes óleos essenciais foram certificados como provindo de plantas naturais puras, tendo sido disponibilizados pela empresa "Natural Concepts Ltd." e escolhidos com base nas suas propriedades, segurança e ausência de efeitos secundários relatados (Ali et al. 2015; Abouhosseini Tabari et al., 2018).

6.5.2. Processo

Findo a consulta de oncologia, que antecede o tratamento de quimioterapia, as candidatas elegíveis reuniam-se com a investigadora, que explicava o objetivo do estudo e apresentava o consentimento informado. Após este primeiro contacto informativo e salvaguardada a participação voluntária, as participantes interessadas, preenchiam o caderno de instrumentos, iniciando-se o processo de recolha de dados, com o momento *baseline* (M0). O fluxograma da CONSORT 2010 apresentado na figura 5 representa o processo de recrutamento e randomização das participantes aos grupos de estudo (ex.: experimental e controlo), assim como, as desistências ao longo dos cinco momentos de avaliação.

Em cada momento de recolha de dados, a investigadora aplicou o protocolo de avaliação à participante independentemente do grupo a que pertencia (experimental *versus* controlo). A partir do M1 (2°. ciclo de quimioterapia), o contacto com as participantes ocorria antes da sessão de tratamento de quimioterapia, para a aplicação do caderno de instrumentos, e durante a sessão de tratamento de quimioterapia. Neste último momento, em particular, as participantes do GE eram submetidas à inalação do aroma hedónico que selecionaram no início da sessão do tratamento de quimioterapia (entre três tipos de óleos essenciais: bergamota, gerânio e verbena exótica). Pretendia-se, de acordo com os dois níveis de intervenção referidos anteriormente: efeito distrator e fisiológico, que a participante, à medida que recebia a quimioterapia, fosse inalando o aroma faseadamente e sob monitorização da investigadora, até ao término do tratamento (cerca de duas horas). A inalação era efetuada através de rolos de algodão impregnados com três gotas do óleo selecionado. O GC não foi submetido a nenhuma intervenção, para além do tratamento de quimioterapia. Contudo, para minimizar o impacto da atenção dirigida (controlo atencional), a investigadora esteve o mesmo número de vezes (quatro vezes) com as participantes do GC e do GE, de acordo com um guião, durante o período da administração da quimioterapia. O *follow up*,

o último momento de avaliação do estudo, foi realizado 3 meses após o término da quimioterapia, aplicando o mesmo protocolo de avaliação às participantes, com exceção do instrumento de crenças acerca do tratamento de quimioterapia.

Ao nível da variável psicofisiológica, a saliva de cada participante foi recolhida através das *salivettes®* e a análise das concentrações de cortisol salivar através dos Kits ELISA (IBL International GMBH). Para tal, na *baseline* foram fornecidas, a cada participante, três *salivettes* e um folheto explicativo para que as mesmas, no dia indicado na *baseline*, fizessem a recolha da saliva, por volta das 23-24horas (pico mais baixo do círculo de cortisol, ex.: Chan & Debono, 2010; Copinschi & Challet, 2016) e no dia seguinte ao acordar e trinta minutos após acordar (*Cortisol Awakening Response* – CAR) (pico mais elevado do círculo de cortisol) (Fries et al., 2009; Stone et al., 2001). Este processo foi replicado ao longo dos restantes momentos de avaliação procedendo à recolha noturna no dia que antecede a sessão de quimioterapia (M1, M2 e M3), por volta das 23-24 horas e no dia da quimioterapia, em jejum, imediatamente ao acordar e trinta minutos após. Pretendeu-se, assim, avaliar o ritmo circadiano do cortisol, uma vez que, de acordo com a literatura, o ritmo circadiano e eixo HPA, muitas vezes, encontram-se alterados decorrente do processo de uma doença crónica, como é o caso do cancro (Rao & Androulakis, 2019; Savvidis & Koutsilieris, 2012). Para salvaguardar a exequibilidade da avaliação do cortisol salivar, a investigadora comprometeu-se a contactar a participante no dia que antecede a sessão de quimioterapia, para relembrar as recolhas de saliva. Posteriormente, foi nosso objetivo, avaliar, também, a reatividade ao tratamento de quimioterapia, realizando para isso, uma recolha de saliva antes da sessão de quimioterapia e outra após a sessão. Esta recolha não foi realizada na *baseline* e no *follow up*, uma vez que nestes momentos as participantes não estavam a realizar o tratamento de quimioterapia.

Tendo em conta o ritmo circadiano do cortisol ao longo do dia (Andreotti et al., 2015), foi avaliado, igualmente, o balanceamento do período do dia em que foi administrado o tratamento de quimioterapia por grupo, uma vez que, em condições normais, as participantes que foram submetidas de manhã ao tratamento de quimioterapia deveriam ter níveis mais elevados de cortisol antes do tratamento, em comparação com as da tarde. Assim, foi salvaguardada, entre grupos, a especificidade do período do dia em que ocorreu o tratamento de quimioterapia (de manhã cedo ou ao início da tarde).

As análises das concentrações de cortisol salivar foram realizadas pela investigadora do estudo e financiadas pelo laboratório de Ciências Cirúrgicas da Escola de Medicina da Universidade do Minho.

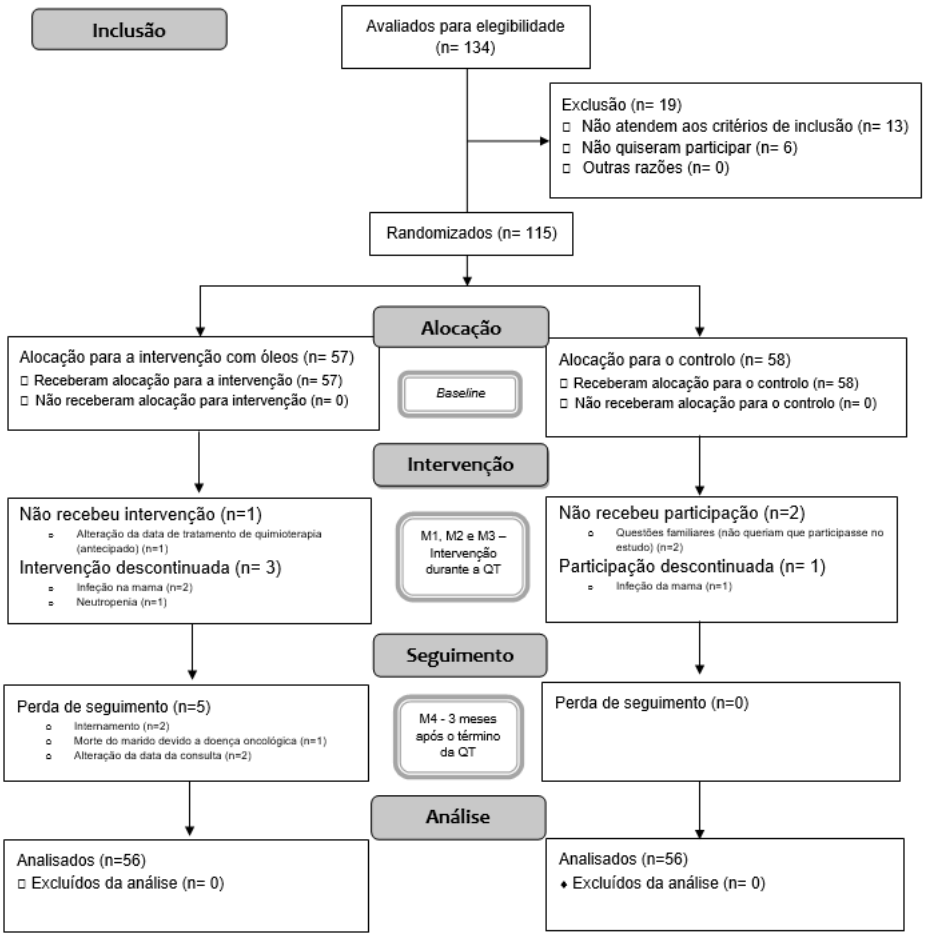
6.6. Instrumentos de avaliação

As participantes responderam a um caderno de instrumentos para a avaliação das variáveis em estudo, ao longo dos cinco momentos de avaliação. Importa ressaltar que em função do objetivo do instrumento, alguns instrumentos não foram aplicados em determinados momentos de avaliação (ex.: a secção BMQ – Específica e a subescala efeitos colaterais do QLQ-BR23).

O Alfa de *Cronbach* e o Omega de *McDonald* foram os indicadores utilizados para avaliar a consistência interna das variáveis psicossociais deste estudo e estão descritos na tabela 8.

Figura 5

Fluxograma CONSORT do recrutamento e randomização das participantes aos grupos do estudo.



Nota: M0 = momento baseline (pré-quimioterapia); M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; QT = Quimioterapia.

6.6.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas

(1) ***Questionário Sociodemográfico e Clínico*** (Pereira & Pereira, 2017), elaborado especificamente para o presente estudo, é constituído por 13 questões de resposta curta ou de escolha múltipla. As primeiras questões dizem respeito a variáveis demográficas, nomeadamente, a idade, local de residência, estado civil, número de filhos, agregado familiar, habilitações literárias, a profissão e situação profissional atual. As variáveis clínicas respeitantes ao cancro da mama foram avaliadas em função da existência de recidiva, casos familiares de cancro da mama, duração da doença e medicação atual. As caraterísticas do tumor, em termos do seu estadiamento, grau, tipo de cirurgia, gânglio sentinela, número de tratamentos de quimioterapia agendados, marcadores moleculares e tipo de cirurgia, foram obtidos junto dos médicos oncologistas.

Para avaliar alguns critérios de inclusão, utilizou-se os seguintes instrumentos de avaliação:

(2) ***Short Assessment of Health Literacy*** **(SAHL)** (Lee et al., 2010; Apolinario et al., 2012) avalia o grau de literacia da saúde através do reconhecimento de palavras do foro médico, associando a outra palavra de significado similar. Considera-se uma resposta válida mediante a correta pronunciação da palavra e a respetiva associação da mesma. Todas as respostas corretas são pontuadas com 1 ponto e as respostas incorretas com 0 pontos, podendo variar a pontuação entre 0 e 18. Valores mais elevados indicam maior nível de literacia em saúde. Assumiu-se como ponto de corte <14 para distinguir uma literacia adequada da inadequada (Apolinario et al., 2012). Para este estudo usou-se a versão brasileira, uma vez que a versão portuguesa com 23 itens apenas foi validada em 2018, estando o presente estudo a decorrer. Contudo, de acordo com o estudo português de adaptação do SAHLPA-18, esta versão apresenta boas caraterísticas psicométricas e um poder discriminatório aceitável (Pires et al., 2018).

(3) ***Smell Diskettes*** (Simmen et al., 1999) é composto por oito disquetes reutilizáveis, contendo diferentes odores. Trata-se de um teste que tem como objetivo avaliar a função olfativa. Para a aplicação do teste (1) as disquetes devem ser abertas, por ordem numérica, de acordo com o formulário de resposta, (2) o participante inala o odor e (3) posteriormente fechadas após a inalação. A primeira disquete corresponde a café, a segunda a baunilha, a terceira a pêssego, a quarta a relva, a quinta a ananás, a sexta a rosas, a sétima a chocolate e a oitava a peixe. Por

cada resposta correta é atribuído um ponto e zero pontos para cada resposta incorreta, entre 3 respostas possíveis no formulário. O resultado é obtido pela soma das respostas corretas, podendo variar entre 0 a 8 pontos. De acordo com os resultados, uma pontuação entre 7 e 8 correspondem a uma função olfativa normal e ≤6 apresentam uma função olfativa comprometida (por exemplo uma hiposmia ou anosmia).

(4) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (Oken et al., 1982) permite avaliar/classificar o estado de desempenho funcional das pacientes, em que "0" refere-se ao estado totalmente funcional e assintomático e "5" morto. Para este estudo, considerou-se como critério de inclusão, as mulheres que se encontravam no estado "0" (totalmente ativa, capaz de continuar com um desempenho similar à pré-doença, sem restrições), "1" (restrições em atividades fisicamente extenuantes, mas capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária, por exemplo, trabalhos domésticos leves, trabalhos de escritório) e "2" (em estado ambulatório e capaz de realizar todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho; vígil em cerca de 50% das horas).

6.6.2. Variáveis relacionadas com sintomas e efeitos colaterais dos tratamentos

(5) European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module (EORTC QLQ-BR23) (Sprangers et al., 1996; Versão Portuguesa de EORTC) destina-se a pacientes com diagnóstico de cancro da mama e pode ser aplicado em diferentes fases da doença, isto é, cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamento hormonal, assim como, adequa-se a diferentes estadios da doença (Sprangers et al., 1996). Este suplemento é constituído por 23 questões e incorpora cinco escalas de itens múltiplos para avaliar os efeitos colaterais da terapia sistémica (itens 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8), sintomas do braço (itens 17, 18 19), sintomas mamários (itens 20 a 23), imagem corporal (itens 9 a 12) e funcionamento sexual (item 14 e 15). Além disso, é composto por itens únicos que avaliam o prazer sexual (item 16), a perda de cabelo (item 5) e a perspetiva futura (item 13). As questões que compõem este suplemento foram delineadas para serem compatíveis com as categorias de resposta adotadas para o QLQ-C30, isto é, uma escala tipo *likert* que vai desde 1 "Não" até 4 "Muito" (Sprangers et al., 1996). Em termos de interpretação dos resultados, quanto mais elevado o valor obtido, menor é a qualidade de vida. Na versão original, com três amostras geograficamente diferentes (alemã,

espanhola e americana) e em dois momentos de avaliação, verificaram que os valores dos alfas de *Cronbach* para a subescala imagem corporal variaram de .69 a .91, para os sintomas mamários de .46 a .81, para os sintomas do braço de .56 a .85, para o funcionamento sexual .87 a .94 e para os efeitos colaterais .56 a .78. Neste estudo, apenas foram utilizadas as subescalas sintomas mamários, a imagem corporal, funcionamento sexual, efeitos colaterais e sintomas do braço. Pontuações elevadas indicam uma imagem corporal mais positiva e efeitos colaterais, funcionamento sexual, sintomas do braço e mama mais elevados.

6.6.3. Variável Afetiva

(6) ***Emotion Thermometers*** (ET) (Mitchell et al., 2010; Versão Portuguesa Teixeira et al., 2020) é constituído por cinco escalas analógico-visuais (sofrimento emocional, ansiedade, depressão, raiva e necessidade de ajuda) que avaliam o *distress* emocional, sendo os primeiros quatro domínios primeiros de prevenção e o quinto domínio de resultado (Mitchell, 2015; Mitchell et al., 2010). Em termos de instruções é pedido aos sujeitos que avaliem *"o grau de alteração emocional que sentiram na última semana, incluindo o dia de hoje".*

Cada domínio é apresentado num formato visual de um termómetro, sendo avaliado numa escala de *likert* de 11 pontos. Nos primeiros quatro domínios, as opções de resposta estendem-se de 0 "nenhum" a 10 "extremo". No quinto domínio ("Necessidade de Ajuda") existem, também, 10 opções que se estendem desde 0 "desesperadamente" a 10 "consigo resolver sozinho". Em termos de interpretação dos resultados, um resultado elevado indica *distress* emocional. As caraterísticas psicométricas foram avaliadas através do alfa de *Cronbach*, demonstrando, para a escala total (os cinco domínios), um valor de .91 e para cada domínio valores de alfa entre .88 e .90 (Mitchell & Symonds, 2010). Desta forma, os autores concluíram que a escala de termómetros emocionais no seu formato de cinco domínios oferece, para a prática clínica, uma excelente fiabilidade. A versão Portuguesa demonstra uma boa consistência interna com um alfa de *Cronbach* de .93 (Teixeira et al., 2020).

6.6.4. Variáveis Cognitivas

(7) ***Brief Illness Perception Questionnaire*** **(IPQ-B)** (Broadbent et., al 2006; Versão Portuguesa Figueiras et al., 2010) avalia de uma forma breve as representações cognitivas e emocionais da

doença (Broadbent et., al 2006). É composto por 9 itens dos quais, 5 avaliam as representações cognitivas (por exemplo, consequências - item 1, duração - item 2, controlo pessoal e de tratamento - itens 3 e 4, identidade – item 5), mais dois itens que avaliam as representações emocionais (preocupação – item 6 e emoções – item 8) e um item que avalia a compreensão sobre a doença (item 7). As respostas são cotadas numa escala simples de 0-10. O último item, embora não usado neste estudo, corresponde a uma pergunta aberta, remetendo para as causas percebidas da doença, no qual os participantes terão que indicar quais os principais fatores etiológicos da sua doença, isto é, crenças pessoais sobre a causa da doença. Igualmente, os autores sugerem que podemos substituir, ao longo do instrumento, a palavra "doença" pelo nome particular da patologia, neste caso, cancro da mama, assim como, o nome do tratamento pode ser substituído pelo tratamento específico que os participantes realizam. Resultados mais elevados indicam uma perceção mais ameaçadora da doença. Em termos das caraterísticas psicométricas, os autores verificaram uma boa confiabilidade teste-reteste, com correlações de *Pearson* entre .24-.73 (Broadbent et al 2006).

(8) Cancer Behavior Inventory-Brief (CBI-B) (Heitzmann et al., 2011; Versão Portuguesa Pereira, Izdebski & Pereira, 2021) é composto por 12 itens que avaliam a autoeficácia em doentes oncológicos, mais propriamente, em quatro áreas importantes para lidar com o cancro: (a) manutenção da independência e uma atitude positiva (itens 1, 2 e 3), (b) capacidade de participar nas decisões médicas (itens 8 e 9), (c) estratégias de *coping* importantes e gestão do *stress* (itens 6, 7, 12 e 13), e (d) capacidade de gerir as suas emoções em situações difíceis (itens 4, 10 e 11). O CBI-B pode ser autoadministrado ou administrado em formato de entrevista. Os itens são classificados numa escala de *lickert* de 9 pontos que varia de 1 ("não confiante") a 9 ("totalmente confiante"). Valores mais elevados indicam um maior grau de autoeficácia para lidar com o cancro. O instrumento original revela uma boa consistência interna com alfas de *Cronbach* para as 3 amostras testadas entre .84 e .88. Como o CBI-B foi usado pela primeira vez numa amostra de doentes com cancro da mama em Portugal, procedeu-se à sua adaptação e validação. A análise exploratória de dados, das 100 amostras aleatórias geradas composta por 62 participantes, revelou seis estruturas fatoriais mais frequentes (modelos 1, 2, 3, 4, 5 e 6), as quais foram posteriormente avaliadas através da Análise Confirmatória de Dados (ACD), mediante os índices de ajustamento e os índices de comparação de modelos (*Akaike Information Criteria* - AIC).

No modelo final, com uma rotação *oblimin*, os itens 1, 2, 3 saturaram no fator 1; itens 8 e 9 no fator 2; itens 6, 7, 12 e 13 no fator 3, e os itens 10 e 11 no fator 4. O primeiro fator explicou 46.38% da variância, o segundo fator 11.54%, o terceiro fator explicou 9.86% e o quarto fator 7.29% da variância, explicando uma variância total de 75.08% [KMO (.805); TEB (330.216, p<.000)].

O item 4 apresentou problemas estatísticos em todos os modelos testados e, por esse motivo, optou-se por testar novamente todos os modelos sem o item 4, com o intuito de perceber se existia uma melhoria significativa nos índices de ajustamento. Após a verificação, com a eliminação do item 4, da melhoria estatística em todos os modelos, optou-se por retirar este item na versão definitiva do modelo final. Esta opção foi também reforçada pelo facto de, no artigo original (Heitzmann et al., 2011), o item 4 no modelo ACD ter demonstrado uma saturação baixo (.32) e uma média mais baixa (6.11) em comparação com outros itens. A ACD do modelo final apresentou um bom ajustamento aos dados para os 11 itens: a $\chi 2/df$ de 1.47; RMSEA de .06, 90% CI [.020; .098]; o SRMR de .04; o CFI de .97 e o TLI de .96.

As caraterísticas psicométricas da versão adaptada final revelaram uma consistência interna elevada com .88 para a escala total e .86 para o "Fator 1: Manter a independência"; .83 para o "Fator 2: Participar nos cuidados médicos"; .83 para o "Fator 3: Coping e gestão do *stress*" e finalmente, .61 para o "Fator 4: "Gestão do afeto" (Pereira et al., 2021). Apenas a subescala "Gestão do afeto" foi inferior a .70, tal como aconteceu noutra validação deste instrumento (Serpentini et al., 2019). O Coeficiente de Correlação Intraclasse foi .59, 95% CI [.49; .68], p <.001 (durante dois meses, incluindo três momentos de avaliação), indicando que a fiabilidade do teste-reteste da versão portuguesa do CBI-B foi moderada. Igualmente, demonstrou uma boa validade convergente com a escala QLQ-C30 (r = .43, p<.001) e validade divergente com a escala HADS (r = -.60, p<.001) e IPQ-B (r = -.51, p<.001). Na página 99 será apresentado o artigo de validação portuguesa do instrumento *Cancer Behavior Inventory-Brief* (CBI-B) (Heitzmann et al., 2011; Versão Portuguesa de Pereira, Izdebski & Pereira, 2021).

(9) ***Beliefs about Medicines Questionnaire*** **(BMQ)** (Horne et al., 1999; Versão Portuguesa Pereira et al., 2013) é constituído por 18 itens e compreende duas secções: BMQ – Específica e Geral. Estas duas secções podem ser utilizadas em conjunto ou separadamente consoante os objetivos do estudo. Neste estudo, utilizou-se apenas a secção específica. Este instrumento foi adaptado à realidade da quimioterapia, avaliando as representações cognitivas que as pacientes apresentam

em relação a este tipo de tratamento. A secção BMQ - Específica avalia as representações da quimioterapia prescrita e incorpora duas subescalas de cinco itens cada. A primeira subescala denomina-se de necessidade específica da quimioterapia que lhes foi prescrita (itens 1, 3, 4, 7 e 10). A segunda subescala preocupação específica está relacionada com os perigos de dependência e toxicidade ou surgimento de efeitos colaterais a longo prazo (itens 2, 5, 6, 8 e 9).

As respostas dadas estão sujeitas a uma escala de *likert* de 5 pontos (1 = Discordo totalmente; 2 = Discordo; 3 = Não tenho a certeza; 4 = Concordo; 5 = Concordo totalmente), variando a pontuação para as duas subescalas de 5 a 25. Em termos de interpretação dos resultados, um resultado elevado indica crenças específicas mais fortes sobre o tratamento. A subescala necessidades específicas apresentou valores de alfa de *Cronbach* entre .55 a .86 e a subescala preocupações específicas entre .63 a .80, de acordo com as várias amostras de grupos de doenças avaliadas (asma, diabetes, doença renal, psiquiátrica, cardíaca e médica geral; Horne et al., 1999). De acordo com a adaptação Portuguesa, numa amostra de doentes diabéticos tipo 2 (Pereira et al., 2013), os valores de alfa de *Cronbach* são minimamente aceitáveis com valores de .70 para a subescala necessidades específicas e .69 para a subescala preocupações específicas.

6.6.5. Variáveis Neuropsicológicas

(10) ***Trail Making Test*** **(TMT)** (Partington & Leiter, 1949; Versão Portuguesa Cavaco et al, 2013) é um teste neuropsicológico composto por duas partes: a parte A que avalia atenção, rastreio visual, velocidade de coordenação grafomotora e processamento de informação e a parte B que, para além de avaliar as mesmas funções da parte A, avalia a memória de trabalho e as funções executivas, em particular, a capacidade de alternar entre um conjunto de estímulos (Cavaco et al., 2013; Lezak et al., 2004). A pontuação em cada parte é expressa pela quantidade de tempo (em segundos) necessária para completar a tarefa (Tombaugh, 2004). Em termos do cálculo dos resultados, o TMT fornece quatro pontuações diretas e cinco pontuações derivadas. As pontuações diretas de desempenho aludem aos segundos para completar parte A e parte B e erros de desempenho. As pontuações derivadas são obtidas com base nas pontuações diretas, resultando em cinco pontuações: pontuação de diferença (B-A), pontuação rácio (B/A), pontuação proporcional (B-A/A), pontuação do somatório (A+B) e pontuação de multiplicação (A×B/100) (Cavaco et al., 2013). Em termos de interpretação dos resultados, os índices brutos mais baixos

e pontuações ajustadas mais altas correspondem a um melhor desempenho cognitivo (Cavaco et al., 2013). Neste estudo, as pontuações derivadas do rácio (B/A) foram utilizadas para avaliar a função executiva por se considerar que era mais representativa desta função (Oosterman et al., 2010), assim como, são menos vulneráveis às características demográficas (Cavaco et al., 2013). O TMT demonstra uma boa validade ecológica e tem sido usado em doentes oncológicos para avaliar os efeitos da quimioterapia ("*chemobrain*") ao nível do funcionamento cognitivo (Dwek et al., 2015; Wefel et al., 2010).

(11) ***Digit Span Subtest*, *Wechsler Adult Intelligence Scale - third edition*** **(WAIS-III)** (Wechsler, 1997, 2008) avalia a memória de trabalho dos pacientes na prática clínica. É composto por duas partes: os dígitos de ordem direta e os dígitos de ordem inversa. Os dígitos de ordem direta, composto por 8 itens, avaliam a memória auditiva imediata nas suas componentes de retenção de informação, na qual a participante tem que memorizar e repetir na ordem direta uma lista de dígitos apresentada pelo investigador. Por sua vez, os dígitos de ordem inversa, compostos por 7 itens, avaliam a manipulação da informação, nomeadamente, memória de trabalho. É solicitado às participantes a repetição da lista de dígitos apresentada pelo investigador, mas na ordem inversa, requerendo o armazenamento da informação ouvida mais o processamento simultâneo para reordenar mentalmente a informação (memória de trabalho) (Tulsky et al., 2003). Quer na ordem direta como na indireta, os itens aumentam de complexidade gradualmente, com a adição de mais um dígito em cada item. Resultados elevados significam melhor memória auditiva imediata e memória de trabalho.

6.6.6. Variável Fisiológica

(12) ***Cortisol Salivar****.* Atualmente, as formas de avaliação do cortisol mais comummente utilizadas ocorrem através da saliva, soro e urina, uma vez que a atividade do eixo HPA durante uma reação de *stress* pode ser determinada através do nível de cortisol nos fluidos extracelulares (sangue, urina, saliva). Em relação à saliva e plasma, as amostras devem ser obtidas em momentos específicos do dia, ou, no caso da urina, requerem um método laboratorial de recolha de urina em 24 horas. O método do cabelo, em contraste com as medidas de soro, urina e saliva, proporciona a oportunidade de determinar a exposição ao cortisol no passado, através de uma amostra de cabelo em fragmentos de 1 cm (Manenschijn et al., 2011; van Rossum et al., 2012). No entanto, esta medida não se coaduna com a amostra populacional dos estudos, uma vez que um dos

efeitos colaterais do tratamento de quimioterapia é a alopecia. Desta forma, optou-se pelo cortisol salivar, por apresentar mais vantagens perante as caraterísticas do nosso estudo, nomeadamente: não é invasivo; acessível e de fácil aplicação, não sendo necessário a presença de nenhum profissional de saúde; é estável à temperatura ambiente, o que permite ser recolhido no dia anterior e entregue ao investigador no dia seguinte, sem comprometer a amostra; pode ser medido livremente ou na forma fisiologicamente ativa de cortisol; e apresenta uma forte correlação com o cortisol livre, medido em plasma e soro (Derr et al., 2006; Gröschl & Rauh, 2006; Hellhammer et al., 2009; Kaufman & Lamster, 2002; Poll et al., 2007). Para além do exposto, o cortisol salivar é um ultrafiltrado do cortisol plasmático e reflete os níveis de cortisol biologicamente ativo, ou seja, o cortisol não ligado a proteínas no soro (Gatti et al., 2009). Em termos laboratoriais, os níveis de cortisol salivar também são estáveis após ciclos repetidos de congelamento e descongelamento, assim como, as amostras de saliva centrifugadas podem ser armazenadas a -20 e -80°C durante pelo menos 1 ano (Garde & Hansen, 2005).

Após as recolhas das amostras de saliva em contexto clínico, as amostras foram transportadas, num congelador portátil, para o Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS) da Faculdade de Medicina - Universidade do Minho, onde foram centrifugadas a 3000 rpm (1900g) durante 15 minutos. Posteriormente, a saliva obtida na *salivette* centrifugada foi pipetada e transferida para tubos específicos para serem congeladas a -20° C até ao teste de laboratório.

As concentrações de cortisol salivar foram determinadas em duplicado num kit de imunoensaio enzimático disponível comercialmente para a determinação quantitativa do cortisol livre na saliva humana (Cortisol Saliva ELISA, *IBL International,* Hamburg, Germany). Em termos do procedimento experimental, 50 µL controlos 1+2, padrão A-G e amostras de saliva foram adicionados a um poço individual numa placa de 96 poços. Depois de adicionar 100 µL de conjugado enzimático (cortisol conjugado com peroxidase de rábano) a cada poço com uma pipeta multicanal, a placa foi coberta com película aderente e incubada 2 horas à temperatura ambiente (18-25°C) num agitador orbital (400-600 RPM). Findo as 2 horas, procedeu-se à remoção da película aderente e rejeitou-se a solução de incubação. Após estes procedimentos, a placa foi lavada com 250 µL de tampão de lavagem diluído e seca 4 vezes em papel para remover o excesso de solução. De seguida, foi adicionada, com a pipeta multicanal, a cada poço, 100 µL da solução de tetrametilbenzidina (TMB *Substrate Solution*). A placa foi novamente incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente (18-25°C) num agitador orbital (400-600 RPM). A reação foi

interrompida com a adição, em cada poço, de 100 µL de uma solução de paragem (TMB stop), ocorrendo uma mudança de cor: de azul para amarelo. No final, e volvidos um período máximo de 15 minutos, a placa foi analisada por um fotómetro a 450 nm. Os padrões (0, 0.015, 0.04, 0.17, 0.70, 3.000 µg/dL) foram processados para o cálculo da curva padrão. A concentração da amostra pode ser lida diretamente a partir da curva padrão. Após o ajuste para um poço em branco, os resultados dos testes de padrões foram ajustados com um modelo Spline cúbico, Logística de 4 parâmetros ou Logit-Log, a partir do qual as concentrações foram calculadas. No presente estudo, foi utilizada a unidade de medida nmol/L, o que significa que, após a obtenção dos resultados, convertemos para nmol/L, de acordo com a fórmula disponibilizada pela IBL internacional (2009): Cortisol (µg/dL) × 27.6 = nmol/L. O coeficiente de variação (CV) intra-ensaio foi de 2.02% e o inter-ensaio foi de 3.20%, indicadores de boa precisão (Schultheiss & Stanton, 2009).

6.6.7. Variáveis *Outcomes* Primários

(13) ***Hospital Anxiety and Depression Scale*** **(HADS)** (Zigmond & Snaith, 1983; Versão Portuguesa Pais-Ribeiro et al., 2007) foi desenvolvido para avaliar estados de depressão e ansiedade em doentes com patologia física e em regime de tratamento ambulatório. É composto por 14 itens divididos em duas subescalas: ansiedade e depressão, cada uma composta por sete itens. Cada item é cotado numa escala *likert* de 4 pontos, em que 0 refere-se à menor gravidade e o valor 3 à maior gravidade. No entanto, existem 6 itens que estão formulados na positiva e 8 itens de forma negativa. As pontuações para toda a escala variam entre 0 a 42, com pontuações mais altas indicando maior sintomatologia (Zigmond & Snaith, 1983). Os autores consideram como ponto de corte o oito, onde valores inferiores são categorizados como ausência de ansiedade e depressão. Vários estudos confirmaram a elevada consistência interna do instrumento (Brandberg et al.,1992; Martin & Thompson, 2000; Moorey et al., 1991; Roberts et al., 2001; Smith et al., 2002). A versão portuguesa de Pais-Ribeiro et al. (2007) apresentou um alfa de *Cronbach* de .76 para a subescala da ansiedade e .81 para a subescala da depressão. Esta versão portuguesa apresenta, também, um ponto de corte igual ou superior a 11, como interpretativo da presença de sintomas clínicos de ansiedade e depressão significativos.

(14) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 **(EORTC QLQ-C30)** (Aaronson et al., 1993; Versão Portuguesa Pais-Ribeiro et al., 2008) foi desenvolvido para avaliar a qualidade de vida em pacientes com cancro. O instrumento é composto por 30 questões, divididas em 5 escalas funcionais (físico, social, emocional, cognitivo e desempenho), 3 escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vómitos), e uma escala global de saúde e qualidade de vida. Apresenta também 6 escalas de um item, nomeadamente, dispneia, insónia, apetite, obstipação, diarreia e dificuldades financeiras. Todas estas escalas refletem a multidimensionalidade do amplo construto da qualidade de vida (Aaronson, et al., 1993). A maioria dos itens é avaliada através de uma escala tipo *likert* de 4 pontos ("não", "um pouco", "bastante" e "muito"), com a exceção dos dois itens da subescala de saúde global e qualidade de vida global, que usam uma escala modificada analógica linear de 7 pontos ("1" é pobre e "7" é excelente). Em todas as escalas e de um único item, a pontuação é padronizada variando de 0-100. Os valores mais elevados nas escalas funcionais indicam melhor nível de funcionamento, na escala global de estado de saúde ou qualidade de vida representa uma elevada qualidade; enquanto que os valores mais elevados nas escalas de sintomas ou de um único item indicam um maior nível de sintomatologia ou problemas (Fayers et al., 2001). Neste estudo, apenas foi utilizada a escala total, na qual pontuações mais elevadas indicam uma melhor qualidade de vida.

Em relação às caraterísticas psicométricas, um estudo efetuado pelo grupo EORTC verificou valores de consistência interna (alfas de *Cronbach*) para as subescalas funcionais e de sintomas entre .54 a .86. De destacar a escala funcionais de desempenho, física, social, cognitiva e escala de sintomas náusea/vómitos como apresentando valores de consistência interna inferiores a .70 (Osoba et al., 1994). Em relação ao estudo de validação portuguesa verificou-se uma consistência interna adequada. Mais especificamente, ao nível das cinco escalas funcionais verificaram valores elevados de consistência interna, à exceção da escala cognitiva, mas que está em conformidade com outros estudos efetuados (física: α=.74; papel: α=.85, cognitivo: α=.57, emocional: α=.87 e social: α=.78). Para a escala de saúde e qualidade de vida global, verificaram um alfa de *Cronbach* de .88 e para as três escalas de sintomas, também, uma elevada consistência interna (fadiga α=.84, náuseas e vómitos α=.84 e dor α=.81). Os valores de fidelidade teste-reteste foram moderados a fracos, sendo consideravelmente mais elevados na escala dos sintomas do que nas escalas funcionais (Pais-Ribeiro et al., 2008).

Em suma, a tabela 8 apresenta os questionários de avaliação utilizados em cada momento de avaliação, assim como, os valores de consistência interna obtidos através dos indicadores: Alfa de *Cronbach* e Omega de *McDonald* (Hayes & Coutts, 2020).

Tabela 8

Instrumentos de avaliação utilizados nos cinco momentos de avaliação

Variáveis	Instrumentos	α	ω	M0	M1	M2	M3	M4
Sociodemográficas	Questionário Sociodemográfico			■				
Clínicas	Questionário Clínico			■				
Morbilidade psicológica	HADS	.89	.90	■	■	■	■	■
Ansiedade	HADS-A	.82	.83	■	■	■	■	■
Depressão	HADS-D	.84	.86	■	■	■	■	■
Distress Emocional	TE	.87 .85[a]	.87 .86[a]	■	■	■	■	■
Perceção da Doença	IPQ-B	.67	.72	■	■	■	■	■
Autoeficácia para o *Coping*	CBI-B	.88	.89	■	■	■	■	■
Crenças acerca do tratamento de QT	BMQ – Necessidade Específica[b]	.75	.77		■	■	■	
Crenças acerca do tratamento de QT	BMQ –Preocupação Específica[b]	.67	.68		■	■	■	
Qualidade de Vida no Cancro	QLQ-C30	.87	.87	■	■	■	■	■
Sintomas da Mama	Subescala QLQ-BR23	.75	.81	■	■	■	■	■

Sintomas do Braço	Subescala QLQ-BR23	.65	.77	■	■	■	■	■
Efeitos Colaterais	Subescala QLQ-BR23[b]	.60	.63		■	■	■	■
Funcionamento Sexual	Subescala QLQ-BR23	.90	.82	■	■	■	■	■
Imagem corporal	Subescala QLQ-BR23	.87	.87	■	■	■	■	■
Flexibilidade cognitiva	TMT parte A e B			■	■	■	■	■
Memória de Trabalho	Subeste dígitos WAIS-III			■	■	■	■	■
Cortisol Salivar	Cortisol Saliva ELISA, IBL International GMBH			■	■		■	■

Nota. N = 115; M0 = momento pré-quimioterapia; M1 = 2°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M2 = 3°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M3 = 4°. ciclo de tratamento de quimioterapia; M4 = 3 meses após o tratamento de quimioterapia; α = Alfa de *Cronbach*; ω = Omega de *McDonald;* QT = Quimioterapia; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; TE = Emotion Thermometers; IPQ-B = Brief Illness Perception Questionnaire; BMQ – 2 = Beliefs about Medicines Questionnaire – Specific; CBI-B = Cancer Behavior Inventory-Brief; QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-BR23 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module; TMT = Trail Making Test Part A e B; Digit span = WAIS III Subtest - Digit Span.

[a] Avaliação da consistência interna nos primeiros quatros domínios emocionais; [b]Valores de consistência interna avaliados num *N* = 112.

6.7. Estudo de Validação do *Brief Version of the Cancer Behavior Inventory*

Pereira, M., Izdesbski, P., & Pereira, M. G. (2021).

Validation of the Brief Version of the Cancer Behavior Inventory in Breast Cancer Portuguese Patients

Journal of Clinical Psychology in Medical Settings

2021

https://doi.org/10.1007/s10880-021-09773-5

Validation of the Brief Version of the Cancer Behavior Inventory in Breast Cancer Portuguese Patients

Marta Pereira[1,2] · Pawel Izdebski[3] · M. Graça Pereira[1,2]

[1]Psychology Research Center (CIPsi), Braga, Portugal

[2]School of Psychology, University of Minho, Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal

[3]Institute of Psychology of the Kazimierz Wielki, University, Bydgoszcz, Poland

Accepted: 11 March 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

Self-efficacy is a coping resource with a positive impact on well-being, quality of life, anxiety, and depression in cancer patients, even after treatment. This study focused on the validation of the Cancer Behavior Inventory-Brief Version (CBI-B) in Portuguese patients with breast cancer. The study included 115 patients with breast cancer receiving outpatient chemotherapy in four hospitals located in Portugal. Participants (N = 115) completed the translated version of the CBI-B in Portuguese and measures of quality of life (QLQ- C30), psychological distress (HADS), and illness perceptions (IPQ-B). Confirmatory factor analysis supported the four-factor original structure of the CBI-B. The Portuguese version of the CBI-B showed good psychometric properties as shown by measures of internal consistency (Cronbach's alpha = .88), test–retest reliability (intraclass correlation coefficient = .59), convergent validity with the QLQ-C30 (r = .43, p < .001), and divergent validity with the HADS (r = -.60, p < .001) and the IPQ-B (r = -.51, p < .001). The Portuguese version of the CBI-B is a valid and reliable instrument to evaluate the self-efficacy for coping in Portuguese breast cancer patients. Future studies should validate the CBI-B in patients with other types of cancer.

Keywords: Breast cancer · Cancer behavior inventory-brief version · Self-efficacy for coping · Validity

Introduction

Breast cancer is a relevant public health problem, especially in developed countries (Ferlay et al., 2019). Keeping pace with the European trend, Portugal registers a rising incidence of breast cancer (Ferlay et al., 2013, 2018). Concurrently, as a result of earlier diagnosis and more effective treatment modalities, breast cancer mortality is decreasing in European countries (Ferlay et al., 2013), especially Portugal and Spain (Ferlay et al., 2013, 2018), and the life expectancy of breast cancer patients in Europe is increasing. The cancer diagnosis, the patient's experience with the illness, medical treatment, and fears of relapse can trigger stress reactions. Cognitive appraisal of the sources of stress promotes the development of coping strategies with positive or negative implications for quality of life (QoL) (Glanz & Schwartz, 2008). According to Lazarus and Folkman's (1987) transactional model of stress and coping, when confronted with a stressor, the individual performs a primary assessment, evaluating whether the event is irrelevant, benign, positive, or stressful. Given the perceived threat, a secondary appraisal serves to assess the available coping options, based on the individual's capabilities and resources to handle the threat (Lazarus & Folkman, 1987). This secondary appraisal reflects the individual's self-efficacy, also described in Bandura's social cognitive theory. Individuals with a high expectation of self-efficacy are more able to manage their personal behavior and the innumerable environmental demands caused by stressful events (Bandura, 1997).

Self-efficacy positively influences well-being (Rottmann et al., 2010) and QoL, and reduces anxiety and depression (Chirico et al., 2017). Self-efficacy in breast cancer patients tends to increase over time after diagnosis (Nejad et al., 2015). Self-efficacy in cancer has been shown to mediate the relationship between perceived social constraints and symptoms among long-term breast cancer survivors (Adams et al., 2016) and to moderate the relationship between coping and affect, in patient–caregiver dyads (Kroemeke & Sobczyk-Kruszelnicka, 2019). Self-efficacy also appears to moderate the relationship between distress and quality of life, in palliative cancer care (Chirico et al., 2017) and between illness perceptions and fear of progression, in breast cancer (Shim et al., 2018). Women who perceived cancer as a threat and were not confident in their ability to handle the disease reported high levels of depression (Bigatti et al., 2012). The study of self-efficacy, in the oncological context, is particularly relevant, since patients need to adapt themselves to this new phase of life, challenging their ability to handle the physical and psychological difficulties imposed by cancer. One of the most widely used tools for assessing self-efficacy for coping, in cancer, is the Cancer Behavior Inventory (CBI) (Merluzzi & Martinez Sanchez, 1997).

The longer version, the Cancer Behavior Inventory-Long Version (CBI-L), has 33 items and two revisions (Merluzzi & Martinez Sanchez, 1997; Merluzzi et al., 2001). Subsequently, Heitzmann et al. (2011)

published a brief version of the CBI (CBI-B). This brief version contains 12 items that are highly representative of the CBI-L factors, and was developed to make the instrument more feasible for clinical use without compromising the psychometric qualities of the original instrument. For the validation of the brief version, three samples were collected: 735 patients (predominantly European-American) from a clinical oncology program in New York, 199 from a community program of Indian cancer patients, and 370 from a national representative sample from the U.S.A. (Heitzmann et al., 2011). The samples were mixed regarding the initial cancer diagnosis. Exploratory factor analysis, with oblique rotation, produced four factors in the first sample: (1) Maintaining independence and a positive attitude; (2) Participation in medical care; (3) Coping and stress management; and (4) Affect management. These exploratory factors were later corroborated by confirmatory factorial analysis in subsequent samples (Heitzmann et al.,2011). The results provided evidence of good internal consistency, and the correlation of CBI-B and CBI-L was high (Heitzmann et al., 2011). Positive correlations with measures of QoL and optimism, and negative correlations with measures of depression and disease impact, supported the validity of the CBI-B. The CBI-B was later adapted and validated in Turkey (Iyigun et al., 2017) and Italy (Serpentini et al., 2019). More recently, in 2018. Merluzzi et al. validated a third version of the CBI-L (CBI-V3.0) that included 27 items and consisted of 7 factors with the addition of a factor called Spiritual Coping. The psychometric properties were strong for this review (Merluzzi et al., 2018) (cf. Table 1).

Given the incidence of breast cancer in Europe and in the world, and the need to design and assess interventions to promote and further develop patients' self-efficacy, the present study aims to adapt and validate the brief version of the Inventory of Cancer Behavior (CBI-B), developed by Heitzmann et al. (2011), in a Portuguese sample of breast cancer patients.

Table 1 Summary of cancer behavior inventory (CBI) versions

Instrument name and abbreviation	Authors and year	Number of items	Number of factors	Psychometric data
Cancer behavior inventory-long version (CBI-L)—Version 1.0	Merluzzi and Martinez Sanchez, (1997)	51 Items	6 Factors	The Cronbach's alpha for the total CBI was 0.96 and for the 6 subscales ranged from .89 to .75, and correlations with other measures supported its validity
CBI-L—Version 2.0	Merluzzi et al., (2001)	33 Items	7 Factors	The Cronbach's alpha for the total CBI and for the 7 subscales ranged from .80 to .88, the test–retest (1 week) reliability coefficient was 0.74, and correlations with measures of quality of life and coping supported its validity
Cancer behavior inventory-brief version (CBI-B)	Heitzmann et al., (2011)	12 Items	4 Factors	The Cronbach's alpha for the total CBI ranged from 0.84 to 0.88 (different samples), and positive correlations with measures of quality of life and optimism, and negative correlations with measures of depression and sickness impact supported its validity
CBI-L—third revision	Merluzzi et al., (2018)	27 Items	7 Factors	The Cronbach's alpha for the total CBI was .95, the test–retest (four months) reliability coefficient was 0.89, and correlations with variety measures indicated strong psychometric properties

Methods

Participants and Procedure

A total of 134 breast cancer patients were screened, but only 115 met all eligibility criteria (6 declined to participate and 13 did not meet the inclusion criteria). Data collection took place between February 2017 and April 2019, in the clinical oncology services from four main hospitals in Portugal.

Participants included women who were planning to receive adjuvant chemotherapy after breast surgery. The inclusion criteria were: (i) women with T1–T2 breast cancer staging; (ii) at least 18 years old; (iii) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status equal or less than 2; (iv) adjuvant chemotherapy treatment scheduled. Exclusion criteria were: psychiatric illness or cognitive deficit reported in the patient's medical chart. Participants were recruited at the time of the oncology consultation, which took place, on average, three weeks after breast surgery. Participation was voluntary and all the procedures were consistent with ethical standards of the Hospital Ethics Committees and the Declaration of Helsinki of 1964. The CBI was administered at the time of recruitment and at the second and third chemotherapy treatments, with 3 weeks between treatments, in order to evaluate the intraclass correlation coefficient (ICC).

Measures/Instruments

Sociodemographic and Clinical Questionnaire. This instrument includes 10 items and was developed specifically for this study to assess sociodemographic variables, such as age, marital status, education and professional status (answered by the participants), and clinical variables such as type of surgery,

tumor degree, cancer stage, number of chemotherapy cycles, sentinel lymph node and molecular markers (answered by oncologists).

ECOG Performance Status (Oken et al., 1982). The ECOG Scale of Performance Status evaluates patients' performance status, where 0 indicates a fully functional and asymptomatic patient and 5 refers to dead. In this study, only patients with a scoring equal to or lower than 2 ("Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours") were considered, in order to include patients able to answer the instruments.

Cancer Behavior Inventory-Brief Version (CBI-B) (Heitzmann et al., 2011). This 12-item instrument asks respondents to rate their confidence in their ability to perform several behaviors during and after cancer treatment (e.g., "Maintaining independence," "Expressing negative feelings about cancer," "Actively participating in treatment decisions"). Response options include a Likert-type scale from 1 (not at all confident) to 9 (totally confident). The CBI-B score is the sum of the 12 items. High scores indicate higher self-efficacy. In the original version, the Cronbach alpha was 0.84 and, in the present study, was 0.88.

Quality of Life of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQC30) (Aaronson et al., 1993; Portuguese version by Pais-Ribeiro et al., 2008). This instrument consists of 30 questions and was developed to assess the health-related QoL in patients with cancer. The questionnaire comprises five functional scales: physical (e.g., "Do you need to stay in bed or a chair during the day?"), social (e.g., "Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?"), emotional (e.g., "Did you feel irritable?"), cognitive (e.g., "Have you had difficulty remembering things?"), and role functioning (e.g., "Were you limited in doing either your work or other daily activities?"). The instrument also integrates three symptom scales: fatigue (e.g., "Were you tired?"), pain (e.g., "Have you had pain?"), nausea/vomiting (e.g., "Have you felt nauseated?"), and a global health status/QoL scale (e.g., "How would you rate your overall health during the past week?"). This instrument also includes six single-item scales. The items are assessed using a 4-point Likert scale (1 is "not at all" and 4 "very much"), except two items in the 7-point Global Health and QoL subscale (from 1, "poor" to 7, "excellent"). High scores indicate good QoL. In the total scale, Cronbach's alpha was 0.94 (Hinz et al., 2012) and, in the present study, was 0.91.

Illness Perception Questionnaire (IPQ-Brief) (Broadbent et al., 2006; Portuguese Version of Figueiras et al., 2010). This instrument aims at assessing patients' cognitive and emotional representations of the disease. The questionnaire is composed of nine items and the answers are scored on a scale of 0–10. This instrument assesses cognitive representations, such as consequences, timeline, personal control, treatment control, and identity (e.g., "How much do you think your treatment can help your illness?");

emotional representations: concern and emotions (e.g., "How much does your illness affect you emotionally? Does it make you angry, scared, upset or depressed?). One item assesses the respondent's understanding of the disease (e.g., "How well do you feel you understand your illness?"). In the present study, only the total score was used. A high score indicates more threatening illness perceptions. In the original scale, the test–retest reliability was good (Pearson correlations 0.24–0.73) (Broadbent et al., 2006). The Cronbach's alpha in this study was 0.69.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983; Portuguese version by Pais-Ribeiro et al., 2007). This instrument consists of 14 items distributed in two subscales: anxiety (e.g., "I feel tense or 'wound up'," "Worrying thoughts go through my mind") and depression (e.g., "I still enjoy the things I used to enjoy," "I feel as if I am slowed down"). High scores indicate greater psychological distress. In a validation study of cancer patients, Cronbach's alpha was 0.93 for the anxiety subscale and 0.90 for the depression subscale. In this study, only the total scale was used with a Cronbach's alpha of 0.91.

Translation Procedure

The instrument was translated following the Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures by Beaton et al. (2000). The original CBI-B questionnaire was translated from English into Portuguese by two knowledgeable and independent cancer experts: a psychologist and an oncologist. Subsequently, a third researcher evaluated the discrepancies, compiling it into a single version. The Portuguese version of the inventory was afterwards translated into English by the two independent experts. Finally, a third researcher compared both versions, and following a brief discussion on the subtle discrepancies, the final version was defined. A cognitive interview was performed on this final version with cancer patients from the four hospitals to assess patients' understanding of the Portuguese version of the CBI-B inventory. No changes were required, since the inventory was clear and easily understood by patients.

Data Analysis

Descriptive analyses, to describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients, were used. To obtain the final factor solution of the Portuguese CBI-B version, principal component analysis (PCA), exploratory factor analysis (EFA), and confirmatory factor analysis (CFA) were applied in SPSS (software version 25.0) and Jamovi (Version 1.0). The EFA was used to understand the underlying factor structure of the CBI-B. Through SPSS, and to reduce error variance, 100 random samples from 62 participants

were created, based on the total sample of 115 participants. The purpose was to find the factorial structure out of the more frequent structures in the 100 random samples. The Kaiser–Meyer–Olkin test (KMO) was used to evaluate the adequacy of the sample size, and it was greater than 0.50 (Field, 2018). An extraction of 4 factors was performed using the oblimin direct rotation method. The CFA was performed using structural equation modeling (SEM), following the validation study procedures of the original authors (Heitzmann et al., 2011), and according to the EFA results of the 100 samples, with correlated factors and without error correlations.

To evaluate model adequacy, the following fit indices were considered: the ratio of chi-square over the number of degrees of freedom ($\chi 2/$df) (ratios 3:1 or less are associated with good fit); the root mean square error of approximation (RMSEA, values under 0.08 are acceptable); standardized root mean square residual (SRMR, values less than 0.05 are good); Tucker–Lewis Index (TLI), and the comparative fit index (CFI) (values ≥ 0.95 reflect a good fit) (e.g., Hair et al., 2010). To compare models, the Akaike Information Criterion (AIC) was used, with low values indicating good fit (Busemeyer & Diederich, 2014). Modification indices of the model suggested some correlations between item errors, but were not taken into consideration. Residual covariance and the factor loadings, based on the modifications indices, were taken into consideration, to allocate each item to its respective factor (Brown, 2015).

Reliability of the CBI-B was examined using Cronbach's alpha, with coefficients ≥ 0.7 suggesting good factor reliability (Hair et al., 2010), and using the corrected item-total correlation, with values above 0.30 suggesting good inter-item correlation (Nunnally & Bernstein, 1994). The test–retest reliability analysis of CBI-B was evaluated through the ICC at three different times (before chemotherapy, at the 2nd and 3rd cycles of chemotherapy), using a single-measurement, absolute-agreement, 2-way mixed-effects model (Koo & Li, 2016). Subsequently, convergent and divergent validity evidence was assessed using Pearson correlations between the CBI-B score and scores on measures of illness perceptions, QoL, and psychological distress, respectively. Finally, one-way analyses of variance were performed to determine differences in the patients' self-efficacy for coping, based on sociodemographic and clinical variables. When the homogeneity of the variance was violated, the Welch F test and the Games Howell post hoc test were performed.

Results

Sample Characteristics

The sample included 115 breast cancer patients. Participant characteristics are shown in Table 2. Differences in CBI-B According to Patients' Age, Education, Cancer Grade, Stage, Number of

Chemotherapy Cycles, and Axillary Lymph Node. In general, women with breast cancer showed only significant differences in CBI-B scores according to their education level, $F(2,33.3) = 5.78$, $p = 0.007$. The Games Howell post hoc test revealed that women with higher levels of education presented higher self-efficacy for coping with cancer (85.5 ± 10.8) when compared to women with lower levels of education (75.80 ± 10.9), $p = 0.007$. There was no statistically significant difference between primary and secondary education ($p = 0.412$), or between secondary and university education ($p = 0.281$). The results did not reveal significant differences, in CBI-B scores, based on age, breast cancer grade, stage, number of cycles, or axillary lymph node.

Overview of Structural Models

The EFA of 100 random samples from the 62 participants revealed six most frequent factorial structures (models 1, 2, 3, 4, 5, and 6). EFA was performed based on three criteria: (a) direct oblimin rotation (correlations between factors were higher than 0.30); (b) principal axis factoring method (when the multivariate normality assumption is not fulfilled, for example Fabrigar et al., 1999); and (c) extraction criteria (all factors with eigenvalues > 1 versus only the first four factors). Saturation of 0.30 was used as the cut-off point.

Principal Component Analysis (PCA)

To assess the adequacy of the sample, PCA was performed. According to the KMO (0.805) and the results of Bartlett's test of sphericity ($p < 0.000$), the sample of this study was appropriate for the exploratory analysis.

According to the eigenvalues or Kaiser's criterion (above 1.0 good indicator of latent factors) and the scree plot (Pallant, 2016), a solution of four factors was found (Table 3). A solution with three factors was also considered, but after the evaluation of the factor loadings in an oblimin rotation, a model fitting the data was not established. Table 4 presents the results obtained by the CFA, using the six most frequent factor structures, according to EFA. The analyses of the six factor structures strongly suggested that Models 1 and 6 were the ones in which the CFA showed the best fit. Nonetheless, according to the data presented in Table 3 and 4, item 4 was a problematic item. As a result, the models were tested again, using CFA, but excluding item 4. The results are shown in Table 5. It is important to note that by eliminating item 4, models 1 and 6 were merged, as well as models 3 and 4, with differences only in factors 3 and 4. Without item 4, the analyses of the six factorial structures strongly suggest that the

merged models 1 and 6 provide the best solution. All models, in general, improved their adjustment with the elimination of item 4, thus strongly supporting a final model without item 4, as shown in Fig. 1.

Reliability

The analysis of the corrected item-total correlations showed acceptable values (from 0.43 to 0.77). The Cronbach's alpha was 0.88, indicating a high internal consistency. Cronbach's alpha was 0.86 for Factor 1, 0.83 for Factor 2, 0.83 for Factor 3, and 0.61 for Factor 4. The ICC was 0.59, 95% CI [0.49; 0.68], $p < 0.001$, indicating that the test–retest reliability of the Portuguese version of the CBI-B was moderate.

Convergent Validity

The Portuguese version of CBI-B (CBI-B/P) including the total scale and factors showed good convergent validity with the QoL scale (QLQ-C30): total scale ($r = 0.40$, $p < 0.001$), Factor 1 ($r = 0.34$, $p < 0.001$), Factor 2 ($r = 0.19$, $p = 0.045$), Factor 3 ($r = 0.43$, $p < 0.001$), and finally Factor 4 ($r = 0.20$, $p = 0.032$).

Divergent Validity

The CBI-B/P scale and factors correlated negatively with measures of psychological distress (HADS) and illness perceptions (IPQ-B). The HADS total score was negatively correlated with the CBI-B total score ($r = -0.60$, $p < 0.001$), Factor 1 ($r = -0.61$, $p < 0.001$), Factor 2 ($r = -0.23$, $p = 0.014$), Factor 3 ($r = -0.63$, $p < 0.001$), and Factor 4 ($r = -0.24$, $p = 0.009$). The IPQ-B was negative correlated with the CBI-B total score ($r = -0.51$, $p < 0.001$), Factor 1 ($r = -0.50$, $p < 0.001$), Factor 2 ($r = -0.24$, $p = 0.010$), Factor 3 ($r = -0.52$, $p < 0.001$), and Factor 4 ($r = -0.23$, $p = 0.013$).

Discussion

The current study validated the CBI-B in Portuguese breast cancer patients. The results showed that the CBI-B/P was reliable and valid, although the "Managing Affect" factor showed an internal consistency below 0.70, as in a previous validation study (Serpentini et al., 2019). The ICC indicated that the test–retest reliability was moderate. This result is understandable, as self-efficacy refers to the behavior that occurs in the course of a cancer diagnosis and treatments, followed by transition to survival. Therefore, women are required to change behavior and adapt to the course of cancer, which may explain why self-efficacy may increase over time (Nejad et al., 2015). The results revealed that the CBI-B/P presented the same structure as the original version proposed by Heitzmann et al. (2011).

Table 2 Sociodemographic and clinical characteristics of breast cancer patients

		Patients *n* (%) / M ± SD	*F* (df)	*p*
Age		52.71 ± 10.21 Min. (27)/Max. (73)		
Age group	≤ 45	34 (28.7)	*F* (3,111) = .873	.457
	46–53	29 (25.2)		
	54–62	28 (24.3)		
	≥ 73	25 (21.7)		
Marital status				
	Single	11 (9.6)		
	Married/common law marriage	91 (78.3)		
	Divorced	8 (7.0)		
	Widow	6 (5.2)		
Professional situation				
	Employed	4 (3.5)		
	Sick leave	71 (60.9)		
	Unemployed	9 (7.8)		
	Retired	22 (19.1)		
	Domestic	10 (8.7)		
Education				
	≤ Primary education	77 (66.1)	*F* (2,33.3) = 5.78	**.007****
	≤ Secondary education	22 (19.1)		
	≤ University education	17 (14.8)		
Tumor grade				
	I	13 (11.3)	*F* (2,42.7) = .163	.850
	II	76 (65.2)		
	III	27 (23.5)		
Cancer stage				
	T1	47 (40.0)	*t* (113) = .792	.430
	T2	69 (60.0)		
Type of surgery[a]				
	Breast conserving	93 (80.0)		
	Mastectomy	7 (20.0)		
Number of chemotherapy cycles scheduled[b]				
	4 cycles (AC)	38 (33.0)	F(3,37.7) = 1.30	.289
	6 cycles (FEC-D)	24 (20.9)		
	8 cycles (AC-D)	11 (9.6)		
	16 cycles (AC-P)	43 (36.5)		
Sentinel lymph node				
	Positive	55 (47.0)	t(113) = .192	.848
	Negative	61 (53.0)		
Molecular markers				
	Luminal A	6 (5.2)		
	Luminal B HER2 negative	57 (49.6)		
	Luminal B HER2 positive	33 (28.7)		
	HER2 positive	9 (7.0)		
	Triple negative	11 (9.6)		

$N = 115$. $^{**}p < .01$. *Min* minimum and *Max* maximum

[a]Included 6.1% unilateral mastectomy, 1.7% bilateral mastectomy, and 12.2% modified radical mastectomy

[b]*AC* adriamycin-cyclophosphamide; *FEC-D* 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel; *AC-D* adriamycin-cyclophosphamide followed by docetaxel; *AC-P* adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel

Table 3 Factor analysis of the cancer behavior inventory—brief version (CBI-B) with model 6

Items	Mean	SD	Factors of the CBI-B			
			1	2	3	4
Factor 1: maintaining independence and positive attitude						
1. Maintaining independence	7.39	1.30	**0.44**			
2. Maintaining a positive attitude	7.11	1.55	**0.90**			
3. Maintaining a sense of humor	7.13	1.63	**0.47**			
Factor 2: participating in medical care						
8. Actively participating in treatment decisions	8.03	1.38		**0.84**		
9. Asking physicians questions	8.15	1.52		**0.95**		
Factor 3: coping and stress management						
6. Maintaining work activity	7.18	1.62			**0.73**	
7. Remaining relaxed throughout treatments and not allowing scary thoughts to upset me	7.24	1.46			**0.82**	
12. Managing nausea and vomiting	6.27	1.55			**0.48**	
13. Coping with physical changes	6.71	1.43			**0.72**	
Factor 4: managing affect						
4. Expressing negative feelings about cancer	6.77	2.27				**0.59**
10. Seeking consolation	7.06	1.91				**0.42**
11. Sharing feelings of concern	6.06	2.02				**0.73**
Mean inter-item correlation:	.40 Min. (.11)/Max. (.82)					
Eigenvalues:			5.45	1.65	1.26	0.83
Total percentage and cumulative addition			45.43%	13.74%	10.53%	6.91%
Total percentage of the model			76.61%			

$N = 62$. The extraction method was principal axis factoring with an oblique (*direct oblimin*) rotation. Factor loadings above .30 are in bold

SD standard deviation; *Min* minimum and *Max* maximum

Table 4 Rotated factor loadings from the EFA and model fit from the CFA

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
Factor 1	1,2,3,4	2,3,4,6,7	1,2,3,4,6,7	1,2,3,6,7	1,2,3,6	1,2,3
Factor 2	8,9	1,8,9	8,9	8,9	8,9	8,9
Factor 3	10,11	12,13	10,11	12,13	4,10,11,12	6,7,12,13
Factor 4	12,13,6,7	10,11	12,13	4,10,11	13,7	4,10,11
$\chi 2$/df	2.06	3.27	2.44	2.31	2.17	1.97
RMSEA	.096, 90% CI [.069, .123]	.140 90% CI [.116, .165]	.112 90% CI [.086, .138]	.106 90% CI [.080, .133]	.101 90% CI [.075, .128]	.090 90% CI [.064, .119]
SRMR	.056	.107	.058	.058	.059	.054
CFI	.928	.847	.903	.912	.921	.934
TLI	.902	.790	.870	.88	.89	.910
AIC	4613	4671	4631	4625	4619	4609
BIC	4728	4786	4746	4740	4734	4724
Factor loadings	.55 to .95	.51 to .92	.60 to .95	.67 to .95	.48 to .95	.47 to .95
Correlation between the factors	$r = .45$ to $r = .86$ except factor 2 and factor 3 ($r = .37$)	$r = .41$ to $r = .74$	$r = .40$ to $r = .75$ except factor 2 and factor 4 ($r = .37$)	$r = .40$ to $r = .74$ except factor 2 and factor 4 ($r = .35$)	$r = .45$ to $r = .82$ except factor 2 and factor 3 ($r = .36$)	$r = .45$ to $r = .86$ except factor 2 and factor 4 ($r = .35$)
Residual covariances—modification indices	$d4,11 = 14.13$	$d4,11 = 15.20$ $d8,9 = 36.28$	$d4,11 = 15.08$ $d7,13 = 16.04$	$d3,4 = 12.71$ $d7,13 = 14.86$	$d3,4 = 13.34$ $d13,12 = 15.37$	$d3,4 = 11.49$
Residual for observed correlations matrix	$r4,11 = .23$	$r4,11 = .25$; $r1,2 = .37$; $r1,3 = .34$; $r1,4 = .28$; $r1,6 = .33$ $r1,7 = .36$	$r7,13 = .17$ $r4,11 = .25$	$r7,13 = .14$ $r12,10 = .15$	$r6,13 = .15$	$r;9,10 = .14$ $r12,13 = .14$ $r12,4 = .14$
Factor loadings—modification indices	Item 13 should saturate at factor 1 (10.09)	Item 1 should saturate at factor 1 (38.39) and Item 7 should saturate at factor 3 (18.55)	Item 7 should saturate at factor 4 (17.27)	Item 7 should saturate at factor 3 (16.10)	Item 6 (9.58) and 12 (6.93) should saturate at factor 4	Item 13 should saturate at factor 1 (10.27)

In this validation, the base structure of the original article was used, although item 5 and item 14 were not included in the analysis, according to the original article. In this sense, the correspondence of the items is similar to the original article (see Table 3)

Table 5 Rotated factor loadings from the EFA and model fit from the CFA, without item 4

	Model 1 and model 6	Model 2	Model 3 and model 4	Model 5
Factor 1	1,2,3	2,3,6,7	1,2,3,6,7	1,2,3,6
Factor 2	8,9	1,8,9	8,9	8,9
Factor 3[a]	12,13,6,7	12,13	10,11	10,11,12
Factor 4[a]	10,11	10,11	12,13	13,7
$\chi 2$/df	1.47	2.87	1.83	1.78
RMSEA	.06 90% CI [.020; .098]	.127 90% CI [.010; .156]	.08 90% CI [.052; .116]	.08 90% CI [.049;.114]
SRMR	.04	.101	.05	.05
CFI	.97	.89	.95	.95
TLI	.96	.84	.93	.93
AIC	4170	4223	4184	4182
BIC	4277	4330	4291	4289
Factor Loads	.54 to .95	.51 to .90	.61 to .95	.55 to .94
Correlation between the factors	$r = .45$ to $r = .86$ except factor 2 and factor 3 (model 1) or factor 4 (model 6) ($r = .38$)	$r = .42$ to $r = .76$	$r = .40$ to $r = .76$ except factor 2 and factor 3 (model 3) or factor 4 (model 4) ($r = .37$)	$r = .41$ to $r = .84$
Residual covariances—modification indices	$d12,13 = 7.58$	$d8,9 = 36.11$	$d2,3 = 16.69$ $d7,13 = 13.23$ $d3,13 = 11.93$	$d12,13 = 11.62$ $d2,3 = 7.93$
Residual for observed correlations matrix	$r1,9 = .14$ $r12,13 = .13$	$r2,1 = .37$; $r3,1 = .34$; $r6,1 = .33$ $r7,1 = .36$	$r7,13 = .15$ $r1,9 = .13$	$r1,9 = .13$ $r6,13 = .13$
Factor loadings—modification indices	Item 13 should saturate at factor 1 (8.34)	Item 1 should saturate at factor 1 (37.95)	Item 7 should saturate at factor 4 or factor 3 (15.88), depending on the model	Item 6 (8.91) and item 12 (10.52) should saturate at factor 4

[a]With the elimination of item 4, model 1 and model 6 merged, as well as model 3 and 4; however, factors 3 and 4 in these models have the items switched. For this reason, the correlation between the factors makes this distinction

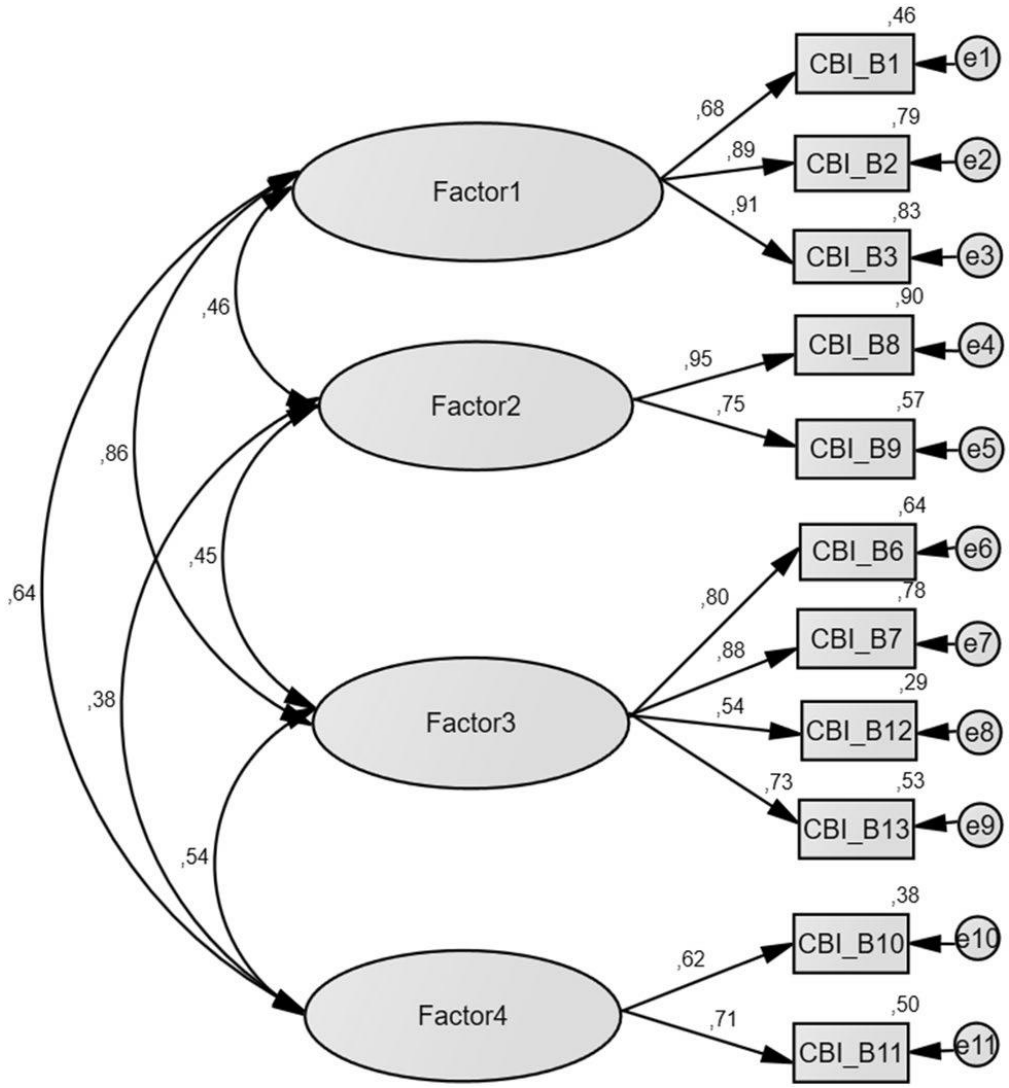


Fig. 1 Path Diagram of the Final Model (model 1 and model 6 merged, without item 4): four-factor structural equation model for the Portuguese Brief Version of the Cancer Behavior Inventory (CBI-B/P). Note: $\chi 2/DF = 1.47$, CFI = 0.97, TLI = 0.96, RMSEA = 0.06, 90% CI [0.020, 0.098]; SRMR = 0.04, AIC = 4170 and BIC = 4277.

The initial analysis showed that item 4 was problematic in the six models produced by EFA. Therefore, all models without item 4 were tested again. In addition to the statistical data obtained in the CFA, and considering the original validation paper (Heitzmann et al., 2011), the elimination of item 4 was also reinforced by the low loading factor and lower mean when compared to other items, in the CFA model. Without item 4, CFA found that the models improved their adjustment indicating that Model 1 (representing model 1 and 6) was the model with the best adjustment (Brown, 2015). The elimination of item 4 can also be understood from a cultural perspective. Although item 4 content is clear and easy to interpret, it may be problematic due to its relationship with item 11, since both can be interpreted similarly. In fact, item 11 assesses the sharing of feelings of concern in a more general perspective (e.g.,

work, family, social life, treatment side effects), and item 4 addresses the expression of negative feelings about cancer. Furthermore, the elimination of item 4 may also be explained by cultural issues. In the Portuguese culture, negative emotions are considered a personal/intimate matter. Pereira et al. (2019), within an oncology context in a validation study, found that items addressing emotional/feelings related to cancer (e.g., myeloma) had to be removed. Although other CBI-B validations (Iyigun et al., 2017; Serpentini et al., 2019) have kept item 4 based on the results, the final model in the Portuguese sample is similar to the original model, excluding item 4 (Fig. 1).

Concerning convergent and divergent validity, high self-efficacy was related to high QoL, low psychological distress (Chirico et al., 2017), and less threatening illness perceptions (Bigatti et al., 2012; Shim et al., 2018). These results reveal the parallelism between the English version (Heitzmann et al., 2011) and the Portuguese version, since both found similar correlations with the same constructs (emotional distress and QoL). Other instrument validations (e.g., Iyigun et al., 2017; Serpentini et al., 2019) also found positive correlations with QoL and negative correlations with psychological distress (Serpentini et al., 2019), hence reinforcing the results of the Portuguese version.

According to the literature, the physical changes underlying cancer treatment (i.e., limitations in physical functioning, difficulties in daily activities and limited functioning) in patient's roles can trigger changes in the patient's self-confidence to keep their independence (Neo et al., 2017).

The limitations have repercussions on QoL (Shafaee et al., 2018), being associated with high distress symptoms (Lee et al., 2011) and threatening illness perceptions, particularly consequences and personal control (Cooper et al., 2012).

Similarly, taking a positive attitude, related to optimism and the sense of control in every day, enhances not only some sense of normalcy in the lives of cancer patients, but also the ability to look at the positive side of life experiences (Wilkes et al., 2003), which may impact the perception of disease severity (Shelby et al., 2008) and the reduction of psychological distress (Cohen, 2002). Participation in medical care is also essential, for the sense of self-efficacy for coping, in cancer patients. However, patient's involvement is related to the nature of the physician–patient relationship (e.g., related to the facilitation of patient's involvement and information throughout the course of the disease) (Dehghan et al., 2018). The physician-patient relationship has been positively associated with QoL (Dehghan et al., 2018), as well as with health outcomes such as symptoms of psychological distress (Ohaeri et al., 2012) and perceived disease control (Chou, 2019).

Regarding coping and stress management, the literature also reveals that high self-efficacy for coping is related to high involvement in effective coping strategies, and high likelihood to report good QoL and favorable medical outcomes (e.g., less intense symptoms and/or side effects) (Heitzmann et al., 2011). In terms of emotional management, emotional expression has been associated with a good cancer adaptation (Brandão et al., 2015), confidence in one's social support network, seeking resources and a good emotional functioning in women with breast cancer (Casellas-Grau et al., 2016).

The results of the present study showed significant differences, in CBI scores, according to the patient's education level, such that women with higher education showed higher self-efficacy. This result is in accordance with the literature (BorjAlilu et al., 2017) that showed that being more educated favors a sense of agency. Education can embody a great self-efficacy to access, understand, and use medical information as well as search for social support (Merluzzi et al., 2001) and handle life stress (Rottmann et al., 2010).

Limitations and Conclusion

This study presents some limitations that need to be acknowledged such as the sample size (and the use of a unique independent sample) and the low education level of the sample. However, statistical techniques (EFA in 62 participants and CFA in 115 participants) were used to minimize the error due to the sample size. Future studies should consider larger samples to analyze whether the results found, in this study, can be replicated. Also, this study included a sample of women with breast cancer with a low education level. Therefore, it is important to validate the instrument in other types of cancer patients and with more educated women. Finally, although the ICC was evaluated at three time points, it is important to assess self-efficacy over longer periods of time, in future studies.

The Portuguese version of the CBI-B is representative of the original version, maintaining the four-factor structure, although without item 4 in factor 4. Concerning psychometric characteristics, the CBI-B/P presents itself as a reliable and valid instrument for assessing self-efficacy for coping, in women with early-stage breast cancer. According to the results, it is important to screen and intervene in women with breast cancer, particularly if they present lower education, in order to increase their self-efficacy for coping. Future research should also validate the instrument in other oncological populations including more advanced disease stages.

Authors Contribution MP was responsible for contributed to data acquisition, manuscript preparation and data analysis and interpretation, manuscript review and editing. PI was responsible for manuscript review and editing revising it critically for important intellectual content; MGP was responsible for the study design, data analysis and interpretation, manuscript review and editing revising it critically for important intellectual content.

Funding This study was conducted at the Psychology Research Centre (PSI/01662), School of Psychology, University of Minho, supported by the Foundation for Science and Technology (FCT) through the Portuguese State Budget (Ref.: UIDB/PSI/01662/2020) and a PhD fellowship awarded to first author (SFRH/BD/137321/2018 PHD Fellowship) supported by the FCT and European Social Fund (Human Capital Operational Programme—HCOP).

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Human Participants and/or Animals Rights and Informed Consent All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Hospital Ethics Committees and the Helsinki Declaration of 1964. Participants who agreed to participate in this study voluntarily signed an informed consent.

References

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., & Kaasa, S. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 85*(5), 365–376.

Adams, R. N., Mosher, C. E., Cohee, A. A., Stump, T. E., Monahan, P. O., Sledge, G. W., Cella, D., & Champion, V. L. (2016). Avoidant coping and self-efficacy mediate relationships between perceived social constraints and symptoms among long-term breast cancer survivors. *Psycho-Oncology, 26*(7), 982–990. https://doi.org/10.1002/pon.4119

Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.

Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine, 25*(24), 3186–3191. https://doi.org/10.1097/00007632- 200012150- 00014

Bigatti, S. M., Steiner, J. L., & Miller, K. D. (2012). Cognitive appraisals, coping and depressive symptoms in breast cancer patients. *Stress & Health, 28*, 355–361. https://doi.org/10.1002/smi. 2444

BorjAlilu, S., Kaviani, A., Helmi, S., Karbakhsh, M., & Mazaheri, M. A. (2017). Exploring the role of self-efficacy for coping with breast cancer: A systematic review. *Archives of Breast Cancer, 4*, 42–47. https://doi. org/10.19187/abc.20174 242-57

Brandão, T., Tavares, R., Schulz, M. S., & Matos, P. M. (2015). Measuring emotion regulation and emotional expression in breast cancer patients: A systematic review. *Clinical Psychology Review, 43*, 114–127. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.002.

Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The brief illness perception questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research, 60*, 631–637. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005

Brown, T. A. (2015). Model Revision and Comparison. In *Confirmatory factor analysis for applied research* (2nd ed., pp. 139–185). New York, NY: Guilford Publications.

Busemeyer, J. R., & Diederich, A. (2014). Estimation and testing of computational psychological models. *Neuroeconomics*. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-416008-8.00004

Casellas-Grau, A., Vives, J., Font, A., & Ochoa, C. (2016). Positive psychological functioning in breast cancer: An integrative review. *The Breast, 27*, 136–168. https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.04.001.

Chirico, A., Serpentini, S., Merluzzi, T., Mallia, L., Del Bianco, P., Martino, R., & Giordano, A. (2017). Self-efficacy for coping moderates the effects of distress on quality of life in palliative cancer care. *Anticancer Research, 37*, 1609–1615. https://doi.org/10.21873/anticanres.11491.

Chou, F.-Y. (2019). Cancer illness perception and self-management of Chinese patients. *Asiatic-Pacific Journal Oncology Nursing, 6*, 57–63. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_56_18.

Cohen, M. (2002). Coping and emotional distress in primary and recurrent breast cancer patients. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings, 9*, 245–251. https://doi.org/10.1023/a:1016007529278.

Cooper, A. F., Hankins, M., Rixon, L., Eaton, E., & Grunfeld, E. A. (2012). Distinct work-related, clinical and psychological factors predict return to work following treatment in four different cancer types. *Psycho-Oncology, 22*(3), 659–667. https://doi.org/10.1002/pon.3049.

Dehghan, H., Keshtkaran, A., Ahmadloo, N., Bagheri, Z., & Hatam, N. (2018). Patient involvement in care and breast cancer patients' quality of life—a Structural Equation Modeling (SEM) Approach. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 19*, 2511–2517. https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2511.

Fabrigar, L. R., Wegener, D. T., MacCallum, R. C., & Strahan, E. J. (1999). Evaluating the use of exploratory factor analysis in psychological research. *Psychological Methods, 4*, 272–299. https://doi.org/10.1037/1082-989X.4.3.272.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer, 144*(8), 1941-1953. https://doi.org/10.1002/ijc.31937

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer, 49*(6), 1374–1403. https://doi.org/10.1016/j. ejca.2012.12.027.

Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. (5th ed.). Sage.

Figueiras, M., Marcelino, D. S., Claudino, A., Cortes, M. A., Maroco, J., & Weinman, J. (2010). Patients' illness schemata of hypertension: The role of beliefs for the choice of treatment. *Psychology and Health, 25*, 507–517. https://doi.org/10.1080/08870440802578961.

Glanz, K., & Schwartz, M. D. (2008). Stress, coping, and health behavior. In K. Glanz, B. K. Rimer, & K. Viswanath (Eds.), *Health behavior and health education: Theory, research, and practice.* (pp. 211–236). Jossey-Bass.

Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2010). *Multivariate Data Analysis*. (7th ed.). Pearson.

Heitzmann, C. A., Merluzzi, T. V., Jean-Pierre, P., Roscoe, J. A., Kirsh, K. L., & Passik, S. D. (2011). Assessing self-efficacy for coping with cancer: Development and psychometric analysis of the brief version of the Cancer Behavior Inventory (CBI-B). *Psycho-oncology, 20*, 302–312. https://doi.org/10.1002/pon.1735.

Hinz, A., Einenkel, J., Briest, S., Stolzenburg, J.-U., Papsdorf, K., & Singer, S. (2012). Is it useful to calculate sum scores of the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30? *European Journal of Cancer Care, 21*(5), 677–683. https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01367.x.

Iyigun, E., Tastan, S., Gezginci, E., Korkmaz, S., Demiral, S., & Beyzadeoglu, M. (2017). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Turkish version of the cancer behavior inventory - brief version. *Journal of Pain and Symptom Management, 54*, 929–935. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.08.006.

Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine, 15*, 155–163. https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012.

Kroemeke, A., & Sobczyk-Kruszelnicka, M. (2019). Salutary effect of daily coping self-efficacy: Impact on day-by-day coping to mood effects within dyads following hematopoietic stem cell transplantation. *Anxiety, Stress, & Coping, 32*, 728–741. https://doi.org/10.1080/10615806.2019.1660321.

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality, 1*, 141–169. https://doi.org/10.1002/per.2410010304.

Lee, M. K., Park, S., Lee, E. S., Ro, J., Kang, H. S., Shin, K. H., Lee, K. S., Chung, K. W., Kim, S. W., Yun, Y. H. (2011). Social support and depressive mood 1 year after diagnosis of breast cancer compared with the general female population: A prospective cohort study. *Supportive Care in Cancer, 19*(9), 1379–1392. https://doi.org/10.1007/s00520-010-0960-4

Merluzzi, T. V., & Martinez Sanchez, M. A. (1997). Assessment of self-efficacy and coping with cancer: Development and validation of the cancer behavior inventory. *Health Psychology, 16*(2), 163.

Merluzzi, T. V., Nairn, R. C., Hegde, K., Martinez Sanchez, M. A., & Dunn, L. (2001). Self-efficacy for coping with cancer: Revision of the Cancer Behavior Inventory (version 2.0). *Psycho-Oncology, 10*, 206–217.

Merluzzi, T. V., Philip, E. J., Heitzmann Ruhf, C. A., Liu, H., Yang, M., & Conley, C. C. (2018). Self-efficacy for coping with cancer: Revision of the Cancer Behavior Inventory (Version 3.0). *Psychological Assessment, 30*, 486–499. https://doi.org/10.1037/pas0000483.

Nejad, Z. K., Aghdam, M. A., Hassankhani, H., Jafarabadi, A. M., & Sanaat, Z. (2015). Cancer-related self-efficacy in Iranian women with breast cancer. *Women's Health Bulletin, 2*, e23248. https://doi.org/10.17795/whb-23248.

Neo, J., Fettes, L., Gao, W., Higginson, I. J., & Maddocks, M. (2017). Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews, 61*, 94–106. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.006.

Nunnally, J., & Bernstein, I. (1994). *Psychometric theory*. McGraw-Hill.

Ohaeri, B. M., Ofi, A. B., & Campbell, O. B. (2012). Relationship of knowledge of psychosocial issues about cancer with psychic distress and adjustment among breast cancer clinic attendees in a Nigerian teaching hospital. *Psycho-Oncology, 21*(4), 419–426. https://doi.org/10.1002/pon.1914.

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology, 5*(6), 649–656. https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014

Pais-Ribeiro, J. L., Pinto, C., & Santos, C. (2008). Validation study of the Portuguese version of the QLC-C30-V3. *Psicologia, Saude & Doencas, 9*(1), 89–102.

Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the hospital anxiety and depression scale. *Psychology Health & Medicine, 12*, 225–237. https://doi.org/10.1080/13548500500524088.

Pallant, J. (2016). *SPSS survival manual. A step by step guide to data analysis using SPSS program*. (6th ed.). McGraw-Hill Education.

Pereira, M. G., Vilaça, M., Pereira, M., Bacalhau, R., Monteiro, S., Fernandes, B., Faria, S., & Ferreira, G. (2020). Validation of the caregiver oncology quality of life questionnaire in Portuguese caregivers of myeloma patients. *Palliative & Supportive Care, 18*(2), 178-185. https://doi.org/10.1017/S1478951519000476.

Rottmann, N., Dalton, S. O., Christensen, J., Frederiksen, K., & Johansen, C. (2010). Self-efficacy, adjustment style and wellbeing in breast cancer patients: A longitudinal study. *Quality of Life Research, 19*, 827–836. https://doi.org/10.1007/sl1136-010-9653-1.

Serpentini, S., Del Bianco, P., Chirico, A., Merluzzi, T. V., Martino, R., Lucidi, F., De Salvo, G. L., Trentin, L., & Capovilla, E. (2019). Self-efficacy for coping: Utility of the Cancer behavior inventory (Italian) for use in palliative care. *BMC Palliative Care*. https://doi.org/10.1186/s12904-019-0420-y.

Shafaee, F. S., Mirghafourvand, M., Harischi, S., Esfahani, A., & Amirzehni, J. (2018). Self-confidence and quality of life in women undergoing treatment for breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 19*, 733–740. https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.733.

Shelby, R. A., Crespin, T. R., Wells-Di Gregorio, S. M., Lamdan, R. M., Siegel, J. E., & Taylor, K. L. (2008). Optimism, social support, and adjustment in African American women with breast cancer. *Journal of Behavioral Medicine, 31*(5), 433–444. https://doi.org/10.1007/s10865-008-9167-2.

Shim, E.-J., Lee, J. W., & Min, Y. H. (2018). Does depression decrease the moderating effect of self-efficacy in the relationship between illness perception and fear of progression in breast cancer? *Psycho-oncology, 27*, 539–547. https://doi.org/10.1002/pon.4532.

Wilkes, L. M., O'Baugh, J., Luke, S., & George, A. (2003). Positive attitude in cancer: Patients' perspectives. *Oncology Nursing Forum, 30*, 412–416. https://doi.org/10.1188/03.onf.412-416.

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 361–370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.

Parte III. Resultados e Discussão

7. Resultados e Discussão

No capítulo de resultados e discussão serão apresentados os estudos que correspondem aos objetivos específicos elencados no capítulo anterior. Desta forma, o objetivo 1 pretendeu avaliar os precursores pós-cirúrgicos que preveem significativamente a qualidade de vida um mês depois da cirurgia e durante o tratamento de quimioterapia, com base no modelo de *stress* e *coping* de Lazarus e Folkman (1987).Posteriormente, e depois de avaliar-se que variáveis estavam a confluir com a qualidade de vida durante o tratamento de quimioterapia (estudo 1), procurou-se avaliar, através de modelos mistos longitudinais, o impacto de um aroma hedónico, durante o tratamento de quimioterapia, através das diferenças a médio prazo (ao longo de um mês e meio), entre o GE e o GC, na ansiedade, depressão, qualidade de vida, *distress* emocional, perceção da doença, autoeficácia para o *coping*, função executiva, cortisol, crenças acerca do tratamento e efeitos colaterais (objetivo 2).

O estudo 2 é um RCT longitudinal, unicamente cego (a participante não sabe a que grupo pertence, apenas o investigador) e grupos paralelos.

O estudo 3 é uma análise secundária do RCT do estudo antecedente, o qual pretendeu avaliar a relação temporal, ao longo de 6 meses, entre a ansiedade, depressão e qualidade de vida, no GC e no GE, e se há impacto do aroma hedónico (óleos essenciais) nesta relação, por comparação entre grupos (objetivo 3).

7.1.Estudo 1

Pereira, M., Moreira, C., Nogueira-Silva, C., Izdebsky, P., & Pereira, M.G.

Breast Cancer Post-Surgical Impact on Women´s Quality of Life During Chemotherapy Treatment: A Structural Equation Modelling Approach

European Journal of Cancer Care

2020

https://doi.org/10.1111/ecc.13349

Breast Cancer Post-Surgical Impact on Women´s Quality of Life During Chemotherapy Treatment: A Structural Equation Modelling approach

Marta Pereira M.S[1] | Célia Sofia Moreira Ph.D[2] | Cristina Nogueira-Silva Ph.D[3,4,5] | Pawel Izdebski Ph.D[6] | M. Graça Pereira Ph.D[1]

[1] Psychology Research Center (CIPsi), School of Psychology, University of Minho, Braga, Portugal

[2]Faculty of Sciences and Center of Mathematics (FCUP & CMUP), University of Porto, Porto, Portugal

[3]Life and Health Sciences Research Institute, School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal

[4]Life and Health Sciences Research Institute /3B's—PT Government Associate Laboratory, Braga, Portugal

[5]Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital de Braga, Braga, Portugal

[6]Institute of Psychology of the Kazimierz Wielki, University in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

Abstract

Objective: Breast cancer is an important public health problem that is increasing in incidence, being a stressor with a negative impact on women's quality of life. This study is focused on the evaluation of temporal precursors (one month before) of women's quality of life undergoing chemotherapy, considering post-surgical personal, clinical, cognitive and neuropsychophysiological factors, according to the Transactional Stress and Coping Model.

Methods: This longitudinal study included 112 patients with breast cancer. Data were collected in two different moments: before and during the adjuvant chemotherapy. Structural equation modelling was used to support a theoretically based model in which some antecedent factors impact patients' long-term quality of life through a set of mediators.

Results: The associations of breast symptoms, body image and sexual functioning with psychological distress and quality of life were totally mediated by illness perceptions, while the associations of working memory with psychological distress and quality of life were totally mediated by self-efficacy for coping. Patients with greater psychological distress showed higher levels of nadir cortisol.

Conclusions: Results showed the importance of assessing patients' perceptions of their illness, prior to chemotherapy, as well as promoting more self-efficacy for coping, in order to improve women's emotional state and quality of life.

KEYWORDS

breast cancer, cortisol, illness perceptions, self-efficacy for coping, working memory and quality of life

1 | INTRODUCTION

Breast cancer, the most common cancer in women, is an important public health problem (Ferlay, Hery, Autier, & Sankaranarayanan, 2010). Current predictions indicate a significant rise in breast cancer in terms of incidence, but a decreasing rate of mortality perhaps due to better screening and treatment (Ferlay et al., 2013, 2018; Malvezzi et al., 2019). Breast cancer is considered a highly heterogeneous chronic disease, in its aetiological and pathological characteristics (Tao et al., 2015) with negative implications on women's quality of life (QoL) (Yan et al., 2016). The diagnosis and the course of the disease, as well as the treatment and the fear about the risk of relapse are stressful factors for patients. Behavioural or emotional reactions to stress may promote or inhibit healthy life practices and motivate or suppress health-promoting lifestyle habits (Strahler et al., 2019).

This study focuses on the Transactional Stress and Coping Model (TSCM) delineated by Lazarus and Folkman (1987), which provides a conceptual framework to understand possible mechanisms under which a set of antecedent circumstances may impact QoL over time through another set of mediating factors. TSCM is based on the interplay between four categories on a meta-theoretical basis: (a) the antecedent causal factors, which include environmental antecedents and personal background; (b) mediation processes, which include cognitive assessments and coping strategies; (c) short-term outcomes, including emotions during and soon after the situation/ stressor and physiological changes; and (d) long-term adaptation outcomes, including subjective well-being, social functioning and somatic health, such as QoL (Lazarus & Folkman, 1987).

In the first category of the TSCM, the antecedent causal factors, the present study evaluated the following variables: tumour grade, disease stage, surgery type, post-surgical side effects and cognitive functioning. In fact, clinical factors, such as advanced stages, are associated with worse QoL (Filazoglu & Griva, 2008; Kwan et al., 2010).

Previous studies have shown the association of surgery type on patients' body image, psychological morbidity (Rippy et al., 2014) and sexuality (Cornell et al., 2017). Surgical side effects, such as breast and arm symptoms, social function and sexual satisfaction (Bueno et al., 2018), have also been negatively associated with QoL in women with breast cancer (Collins et al., 2010). Regarding cognitive functioning, there is also evidence that it may already be impaired in pre-treatment (Hermelink et al., 2015; Menning et al., 2015), particularly the attention level and the working memory, which may become risk factors for cognitive changes after treatment (Cimprich et al., 2010), with long-term implications on QoL (Tometich et al., 2019).

In the second category of the TSCM, regarding the mediation processes, the present study included self-efficacy for coping and illness perceptions. According to the TSCM, when confronted with a stressor, the individual evaluates the situation cognitively to estimate whether the stressor is irrelevant, benign-positive or stressful (primary appraisal). Subsequently, the person assesses the capability to manage the situation for personal benefit considering the coping options (secondary appraisal) available, which is similar to self-efficacy, also described in Bandura's social cognitive theory (Bandura, 1997).

Previous research showed that illness perception was a consistent predictor, over time, of psychological distress (Gibbons et al., 2016) and QoL (Ashley et al., 2015).

Self-Efficacy has a positive impact on well-being (Rottmann et al., 2010), on the adjustment process after a cancer diagnosis (Loh & Quek, 2011), on QoL and on decreasing distress (Chirico et al., 2017), even one year after diagnosis (Rottmann et al., 2010).

Also, cognitive appraisal has been assumed to be a mediator of QoL in women with breast cancer (Zou et al., 2014).

In the third category of the TSCM, regarding the short-term outcomes, this study evaluated anxiety, depression, emotional distress and salivary cortisol. At the time of the diagnosis or during the treatment, women tend to present high levels of anxiety, depressive symptoms and general emotional distress, with implications on long-term QoL (Lam et al., 2012; Wittmann et al., 2017). Regarding physiological changes, there is evidence that women who are not in the early stages of breast cancer (Carlson et al., 2007) show altered cortisol patterns (Sephton et al., 2000), with repercussions in the immune system and disease progression (Antonova et al., 2011; Cash et al., 2015; Zeitzer et al., 2016). In fact, nocturnal peaks are associated with the disease progression in advanced breast cancer (Zeitzer et al., 2016).

Finally, in the fourth category of the TSCM, regarding long-term results, this study assessed QoL, which is associated, as shown previously, with several factors (e.g., personal and clinical characteristics, distress symptoms, illness perceptions and self-efficacy for coping).

Many studies have confirmed the association of several variables with QoL, in cancer patients. However, those studies have not evaluated which post-surgical factors were associated with low QoL during chemotherapy and whether this effect was direct or an indirect one. This aspect is important because it allows to understand whether the implications on QoL during chemotherapy occur only from factors inherent to the treatment, or also derive from previous effects, such as surgery. Thus, this study evaluates: (1) some post-surgical and pre-chemotherapy factors that predict QoL one month later, during the chemotherapy treatment, based on the TSCM of Lazarus and Folkman (1987); and (2) whether there were mediator effects in this relationship. Knowing these factors may help to intervene earlier on and prior to the chemotherapy treatment, mitigating their implications on long-term QoL.

2 | METHODS

2.1 | Participants

Initially, a total of 134 breast cancer patients were selected in the clinical oncology services from four hospitals in the northern region of Portugal. However, only 112 met all eligibility criteria (9 refused to participate and 13 did not meet the inclusion criteria). Data were collected between February 2017 and September 2018. Patients were invited to participate by a member of the research team. The inclusion criteria were as follows: (a) women with T1-T2 breast cancer staging; (b) being at least 18 years old; (c) level 0-2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance Status; (d) adjuvant

chemotherapy treatment; and (e) absence of psychiatric illness or cognitive deficit as reported in their medical chart.

2.2 | Procedure

After the oncology consultation, the eligible candidates who fulfilled the inclusion criteria and who accepted to participate in the study signed an informed consent. The study used a longitudinal design with two assessment moments, one month apart.

Considering that a time interval, in a longitudinal study, depends on a myriad of factors (the phenomenon under study, its nature, the underlying process of change over time, the context in which the process of change occurs and the variables that influence the change, Chan, 2014), one month seems appropriate to assess the QoL construct, since after an aggressive treatment such as chemotherapy, QoL is likely to change. In this study, there were two assessments moments: T0 (baseline) and T1 (1 month later). The baseline moment corresponded to the first contact with the researcher, which occurred before chemotherapy, three weeks after surgery. At the baseline, sociodemographic, clinical (including salivary cortisol) and all psychological variables, with the exception of QoL, were collected. The second moment corresponded to the second cycle of chemotherapy (three weeks after the first cycle), and QoL was the only variable assessed. The research was approved by the Ethics Committees of the four hospitals where data collection took place (Approvals: n°11133/2016; ref.39/2017; n°9/2016; CESHB 015/2016).

2.3 | Measures/Instruments

The Cronbach´s alpha found in this study for each variable are described in Table 2.

2.3.1 | ECOG Performance Status (Oken et al., 1982)

The Zubrod scale evaluates patients' performance status, where 0 refers to fully functional and asymptomatic and 5 to dead. It was used for inclusion criteria (West & Jin, 2015).

2.3.2 | Sociodemographic and Clinical Questionnaire (SCQ) (Pereira & Pereira, 2017)

This instrument was developed specifically for this study and included 13 items to assess sociodemographic variables (age, marital status, education and occupation) and clinical variables (type of surgery, disease stage, number of planned treatment cycles, tumour grade, sentinel lymph node and molecular markers).

2.3.3 | WAIS III Subtest—Direct and Inverse Digit Span (Weshler, 2008)

The instrument evaluates patients' working memory in clinical practice consisting of two parts: the Direct Order Digits (forward span) and the Inverse Order Digits (backward span). High scores indicate high immediate auditory memory and working memory.

2.3.4 | Quality of Life of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), (Aaronson et al., 1993; Pais- Ribeiro et al., 2008)

The instrument assesses health-related QoL in patients with cancer disease. The instrument consists of 30 questions, divided into 5 functional scales (physical, social, emotional, cognitive and role functioning), 3 scales of symptoms (fatigue, pain and nausea/vomiting) and a global Health and QoL scale. The questionnaire also presents 6 single-item scales, namely, dyspnoea, insomnia, appetite, constipation, diarrhoea and financial difficulties. In this study, only the global scale was used, with higher scores indicating better QoL.

2.3.5 | Supplementary Questionnaire Breast Cancer Module (QLQ-BR23) (Sprangers et al., 1996)

This instrument is intended for patients diagnosed with breast cancer, regardless of the disease stage and treatment modality. It consists of 23 questions with five multiple item scales aiming to evaluate the disease symptoms, treatment side effects, body image, sexual functioning and future perspective. In this study, only the breast symptoms, body image and sexual functioning subscales were used.

High scores indicate a better body image, better sexual functioning and more breast symptoms. In the original version, the Cronbach's alphas for the subscales were .85 for breast symptoms, .85 for body image and .89 for sexual functioning.

2.3.6 | Illness Perception Questionnaire (IPQBrief) (Broadbent et al., 2006; Figueiras et al., 2010)

This instrument comprises 9 items that assess patients' cognitive and emotional representations of the illness. It consists of 5 items that evaluate cognitive representations (e.g., consequences, duration, personal and treatment control, and identity), plus two items that evaluate the emotional representations (concern and emotions) and one item that assesses the understanding about the disease.

Finally, there is one more item that is open-ended and asks the perceived causes of the illness (not used in the study). Higher scores indicate a more threatening illness perception.

2.3.7 | Cancer Behaviour Inventory-Brief Version (CBI-B) (Heitzmann et al., 2011)

This instrument consists of 12-item that evaluates self-efficacy for coping in cancer patients. Higher scores indicate more effective coping strategies. In the original version, the Cronbach's alpha was .84.

2.3.8 | Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983; Pais-Ribeiro et al., 2007)

This instrument assesses depression and anxiety in patients with physical pathology and in outpatient treatment. It consists of 14 items divided into two subscales: anxiety and depression. Higher scores indicate greater psychological morbidity. Cronbach's alphas in the Portuguese version were .76 for the Anxiety subscale and .82 for the Depression Scale.

2.3.9 | Trail Making Test (TMT), (Partington & Leiter, 1949; Cavaco et al., 2013)

This instrument is composed of two parts: part A evaluates attention, visual tracking and speed of graphomotor coordination and information processing; Part B evaluates Part A functions together with the ability to switch between a set of stimuli. Lower raw indices and higher adjusted scores correspond to better cognitive performance. In this study, the scores derived from the ratio (B/A) were used to assess the executive function ability (Oosterman et al., 2010).

2.3.10 | Emotion Thermometers (ET) (Mitchell et al., 2010; Teixeira et al., 2019)

The instrument consists of five analogue-visual scales, with four domains to identify emotional complications (distress, anxiety, depression and anger) and one outcome domain (need for help). A high result indicates emotional distress. Only the global scale derived from the first four emotional domains was considered in the present study.

2.3.11 | Salivary cortisol

The collection of saliva for the evaluation of cortisol concentrations was performed using salivettes® (Starsedt). Each participant was given an envelope with three salivettes and an explanatory leaflet to collect saliva: (a) between 11-12 p.m. (the lower peak of cortisol rhythm, e.g., Chan & Debono, 2010), (b) the following day upon waking and fasting, and (c) thirty minutes after waking and fasting (highest peak cortisol rhythm).

For all the samples, patients were requested to place the salivettes in the refrigerator until bringing them to the hospital. Participants were told to abstain from eating, drinking, smoking, brushing their teeth or

taking medication 30 min before collection of saliva. Participants were also asked to write the exact time of collection of each sample. At T0, participants were not taking the post-surgical medication. The procedure to assess salivary cortisol concentrations was implemented according to the protocol stipulated by IBL International (Cortisol Saliva ELISA, IBL International GMBH). In the present study, the unit of measure nmol/L and results were converted according to the formula available at IBL International: Cortisol (μg/dL) × 27.6 = nmol/L. The intra-assay coefficient of variation (CV) was below 5% (2.29%).

2.4 | Statistical analyses

All statistical analyses were conducted using R statistical environment (RStudio, version 3.6.2, R Core Team, 2019), through packages 'lavaan' (Rosseel, 2012) and 'semTools' (Jorgensen et al., 2019).

When all measures were completed, data were reduced using coarse factor scores for the main variables of this study. More precisely, all items composing a scale or a subscale were averaged in order to originate a new variable of interest in the dataset. Then, in order to characterise the sample, descriptive statistics were used (frequencies, means and standard deviations). A correlation matrix (Supplementary Material 1) was also computed to assess the relationship between patients' variables (QoL was evaluated one month after the others). The significance level was set at $\alpha = 0.05$. Finally, a structural equation model (SEM) was specified based on the TSCM model (Lazarus & Folkman, 1987). More specifically, each variable was classified into one of the four categories defined in the TSCM of Lazarus and Folkman (1987): causal antecedents, appraisal, immediate effects and long-term effects. After allocating each variable to each group, relationships between variables were specified based on both theoretical findings and on the correlation matrix of the variables. Before proceeding with further analysis, all continuous variables were standardised and centred. In order to avoid multicollinearity issues due to the high correlation between anxiety, depression and the emotion thermometers, a latent variable called 'psychological distress' was created using these three variables. This latent variable showed good construct reliability CR = .88 and good average variance extracted AVE = .72 (Fornell & Larcker, 1981). In order to improve both the fitting and the parsimony of the model, nonsignificant paths were then eliminated from the hypothesised model. The final theoretically based model is depicted in Figure 1.

The validity of this final model was assessed using adequate fitting indices, namely, the ratio of Chi-Square over the number of degrees of freedom ($\chi 2/df$, ratios 3:1 or less indicate good fit), the root mean square error of approximation (RMSEA, values under 0.06 are acceptable), the standardised root mean square residual (SRMR, values less than 0.08 are good), the Tucker–Lewis Index and the Comparative Fit Index (TLI and CFI, respectively, values greater than 0.95 reflect a good fit) (e.g. Hu & Bentler, 1999).

The Pearson's correlations between the variables of interest and the model estimates were obtained through the package 'lavaan' (Rosseel, 2012), using a robust maximum likelihood estimator (MLR), which produced standard errors and a test statistic that are robust against non-normality. SEM tools were also used to test the main mediating effects included in the model.

3 | RESULTS

3.1 | Participants

Participants were 112 women of whom 70.5% (n = 79) did not present any comorbidity and the remaining showed: hypertension (n = 16; 14.3%); rheumatoid arthritis (n = 1; 0.9%); diabetes (n = 5; 3.6%); hypertension and dyslipidaemia (n = 4; 3.6%); glaucoma (n = 1; 0.9%); diabetes and dyslipidaemia (n = 1; 0.9%); dyslipidaemia (n = 3; 2.7%); hypertension and diabetes (n = 3; 2.7%). Tables 1 and 2 summarise the characteristics of the sample. In Table 1, the number of chemotherapy/cytotoxic cycles corresponds to chemotherapy planned cycles for each patient at the beginning of the treatment. At T1, each patient had only performed 2 of the planned cycles.

3.2 | The Structural Equation Model

The theoretically based model outlined in Figure 1 exhibits very good fit to the data (scaled/robust versions): chi-square ($\chi 2$) = 55.38, df = 55, $\chi 2/df$ = 1.01, CFI = 0.999, TLI = 0.999, RMSEA = 0.008 with 90% upper limit = 0.060, SRMR = 0.059. All parameter estimates are presented in Table 3.

According to the final model, where all relationships were considered simultaneously, results showed that: (a) comparing women with different types of surgery, those who underwent a mastectomy showed worse body image (β = −.94, p = .001), which contributed to more threatening illness perceptions (β = −.25, p = .001); (b) higher executive function was associated with higher working memory (β = −0.33, p < .001), that was associated with higher self-efficacy for coping (β = 0.24, p = .002) and lower psychological distress (β = −0.31, p < .001); (c) patients with higher sexual functioning revealed a better body image (β = 0.18, p = .022), increased breast symptoms (β = 0.24, p = .028) which were associated with worse body image (β = −0.23, p = .014), higher levels of working memory (β = 0.30, p < .001) and more threatening illness perceptions (β = .22, p = .002); (d) sexual functioning contributed to less threatening illness perceptions (β = −.25, p = .001); (e) women with more threatening illness perception showed lower self-efficacy for coping (β = −0.53, p < .001) and higher psychological distress (β = 0.52, p < .001); (e) patients with greater psychological distress showed higher levels of nadir cortisol (β = 0.32, p = .043); and (f) threatening illness perceptions were negatively associated with long term QoL (β = −.21, p = .015)

and self-efficacy for coping was positively associated with long-term QoL (β = .31, p = .003). contributed to less threatening illness perceptions (β = −.25, p = .001); (e) women with more threatening illness perception showed lower self-efficacy for coping (β = −0.53, p < .001) and higher psychological distress (β = 0.52, p < .001); (e) patients with greater psychological distress showed higher levels of nadir cortisol (β = 0.32, p = .043); and (f) threatening illness perceptions were negatively associated with long term QoL (β = −.21, p = .015) and self-efficacy for coping was positively associated with long-term QoL (β = .31, p = .003).

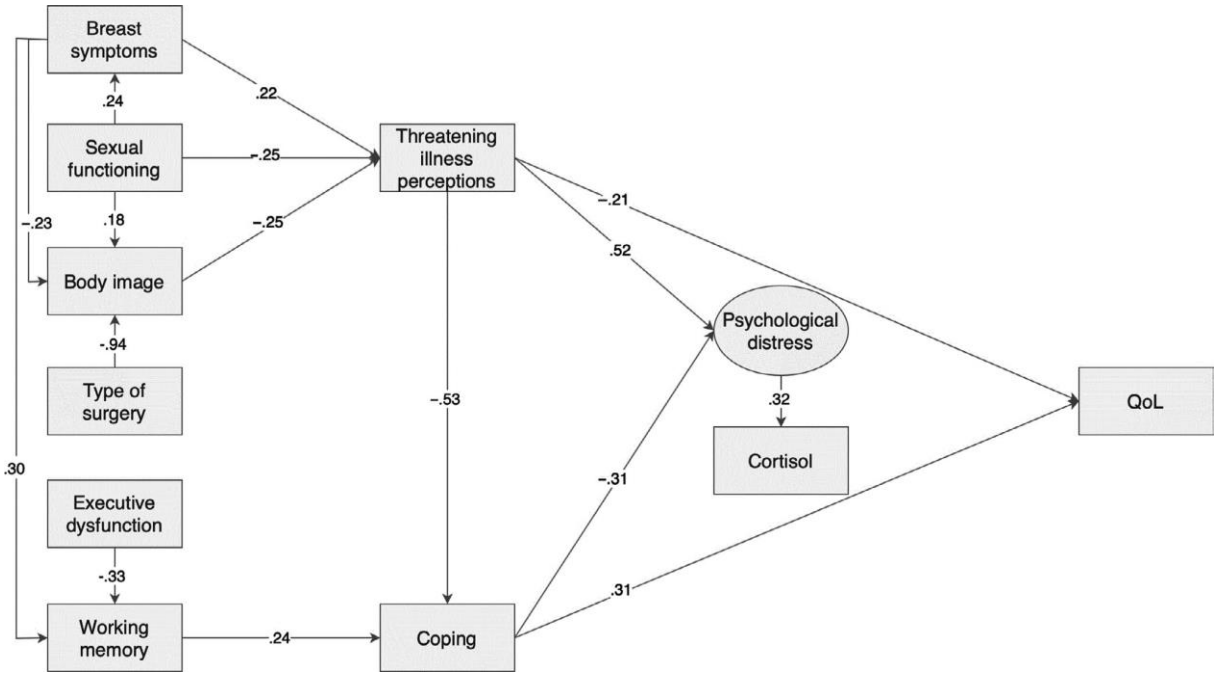


FIGURE 1 Graphical representation of the theoretically based structural equation model, based on the conceptual model from Lazarus and Folkman (1987). This model has only significant paths, which are represented by solid arrows. For simplicity, the three indicators (depression, anxiety and emotion thermometers) used to define the latent variable *Psychological distress* are not shown in this figure. Moreover, each endogenous variable is associated with an error but, for simplicity, these errors are also omitted. Detailed information about this model is presented in Table 3. Model fit indices: $\chi 2$ = 55.38; df = 55; $\chi 2/df$ = 1.01; CFI = 0.999; TLI = 0.999; RMSEA = 0.008 with 90% upper limit = 0.060; SRMR = 0.059.

TABLE 1 Sociodemographic and clinical characteristics of BC patients (N = 112)

		Patients
		n (%) / M ± SD
Age		52.67 ± 10.29 Min (27)/Max (73)
Age group	≤45	33 (29.5)
	46-53	28 (25.0)
	54-62	26 (23.2)
	≥73	25 (22.3)
Marital status	Single	11 (9.8)
	Married/ Common law marriage	87 (77.7)
	Divorced	8 (7.1)
	Widow	6 (5.4)
Professional Situation	Employed	4 (3.6)
	Sick leave	69 (61.6)
	Unemployed	8 (7.1)
	Retired	22 (19.6)
	Domestic	9 (8.0)
Education	≤Primary studies	73 (65.2)
	≤Secondary studies	22 (19.6)
	≤University degree	17 (15.2)
Breast Cancer Grade	I	12 (10.7)
	II	73 (65.2)
	III	27 (24.1)
Cancer Stage[a]	T1	44 (39.3)
	T2	68 (60.7)
Type of Surgery	Breast conserving	90 (80.4)
	Mastectomy[b]	22 (19.6)
Number of Chemotherapy Cycles/ Cytotoxic Drugs[c]	4 cycles (AC)	37 (33.0)
	6 cycles (FEC-D)	24 (21.4)
	8 cycles (AC-D)	11 (9.8)
	16 cycles (AC-P)	40 (35.7)
Sentinel lymph node	Positive	52 (46.4)
	Negative	60 (53.6)
Molecular markers	Luminal A	6 (5.4)
	Luminal B HER2 negative	55 (49.1)
	Luminal B HER2 positive	32 (28.6)
	HER2 positive	8 (7.1)
	Triple Negative	11(9.8)

Abbreviations: BC, Breast Cancer; Min, Minimum; Max, Maximum.

[a]The TNM (T—tumour size; N—lymph node status and M—distant metastasis) classification for staging of Breast Cancer.

[b]Include modified radical mastectomy, single mastectomy and bilateral mastectomy.

[c]AC: Adriamycin-Cyclophosphamide (AC); FEC-D: 5-fluorouracil/ epirubicin/cyclophosphamide followed by Docetaxel; AC-D: Adriamycin-Cyclophosphamide followed by Docetaxel; AC-P— Adriamycin-Cyclophosphamide followed by Paclitaxel.

3.3 | Mediator Effects

As summarised in Figure 2 and Supplementary Material 2, the results showed that threatening illness perceptions mediated the relationship between (a) breast symptoms and psychological distress, (b) sexual functioning and psychological distress and (c) body image and psychological distress. Indeed, significant indirect effects were found in each case. In the second mediation model, the direct and the indirect effects have opposite signs indicating that the mediator is a suppressor. Although the direct effect was not

significant, both the total and the indirect effects were significant. Self-Efficacy for coping was a mediator in the relationship between working memory and psychological distress. In the third model, the threatening illness perception mediated the relationship between: (a) breast symptoms and QoL, (b) sexual functioning and QoL and (c) body image and QoL. Finally, in the fourth model, self-efficacy for coping was a full mediator in the relationship between working memory and QoL.

TABLE 2 Descriptive Statistics for Clinical, Cognitive and Psychological Variables (N = 112)

Variables	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	α Alpha
Breast Symptoms	16.00	19.83	0.00	100.00	.82
Body Image	91.89	14.69	41.67	100.00	.94
Arm Symptoms	18.45	19.82	0.00	77.77	.65
Sexual Functioning	23.96	22.01	0.00	100.00	.90
Executive Dysfunction	2.68	0.88	0.00	4.90	
Working Memory	4.84	2.18	2.00	12.00	
Illness Perceptions	4.92	1.68	0.00	8.83	.69
Self-Efficacy for Coping	98.62	14.71	59.00	126.00	.91
Depression	3.36	2.90	0.00	15.00	.91
Anxiety	7.20	4.05	0.00	16.00	.88
Emotion Thermometers	17.98	12.14	0.00	40.00	.87
Salivary Cortisol Nadir	1.40	1.69	0.00	9.63	
Quality of Life	72.90	17.06	20.00	79.33	.91

Continuous variables that entered the final model. The subscale arm symptoms was not included in this study due to the low internal consistency (Cronbach's alpha was .65).

TABLE 3 Parameter estimation of Model 1, outlined in Figure 1 (n = 112)

	Estimate (β)	SE	*p-value*	95% CI
Latent Variable 'Psychological Distress'				
Anxiety	1.000	N.A.	N.A.	N.A.
Depression	.849	0.095	< .001 ***	[.663, 1.034]
Emotion Thermometers	.883	0.057	< .001 ***	[.771, .995]
Regressions				
Executive→Memory	−.333	0.073	< .001 ***	[−.477, −.189]
Breast.→Memory	.297	0.084	< .001 ***	[.131, .462]
Sexual→Breast	.235	0.107	.028 *	[.025, .445]
Memory→Coping	.241	0.078	.002 **	[.088, .393]
Perception→Coping	−.528	0.084	< .001 ***	[−.692, −.364]
Body→Perception	−.245	0.074	.001 **	[−.390, −.100]
Sexual→Perception	−.250	0.072	.001 **	[−.392, −.109]
Breast→Perception	.222	0.071	.002 **	[.084, .360]
Type Surgery→Body	−.935	0.282	.001 **	[−1.488, −.381]
Breast→Body	−.233	0.095	.014 *	[−.419, −.047]
Sexual→Body	.180	0.079	.022 *	[.025, .334]
Coping→Psychological Distress	−.313	0.083	< .001 ***	[−.475, −.151]
Perception→Psychological Distress	.515	0.073	< .001***	[.372, .658]
Perception→QoL	−.214	0.088	.015*	[−.387, −.041]
Coping→QoL	.305	0.102	.003**	[.106, .505]
Psychological Distress→Cortisol	.315	0.156	.043*	[.010, .621]

Significance: $^{*}p < .05$, $^{**}p < .01$, $^{***}p < .001$.
95% CI, 95% confidence interval; N.A., not applicable; SE, Standard error.

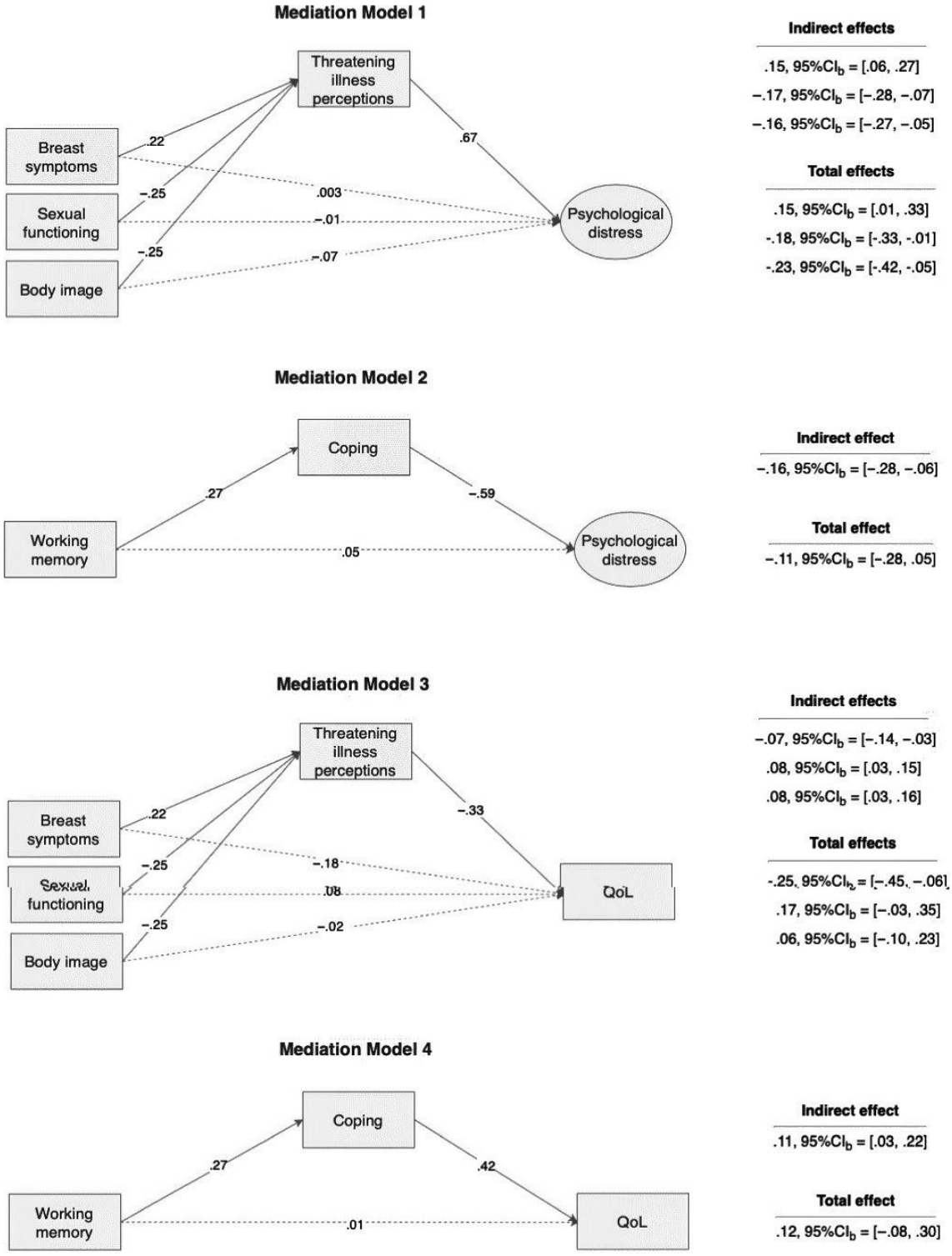


FIGURE 2 The mediator effects of self-efficacy for coping and of threatening illness perception in the structural equation model depicted in Figure 1. The total effect is the sum of the direct and indirect effects. Solid and dashed lines represent significant and nonsignificant paths, respectively. Detailed information about latent variable ('Psychological Distress') is presented in Supplementary Material 2.

4 | DISCUSSION

This study focused on the evaluation of post-surgical factors (assessed before chemotherapy treatment) that showed a significant association with long-term QoL, during chemotherapy treatment, based on the TSCM of Lazarus and Folkman (1987). The results showed that the side effects of surgery, such as body image, sexual functioning and breast symptoms, were associated with psychological distress and with QoL one month later. This association was mediated through women's illness perceptions. In fact, and considering illness perceptions towards breast cancer, one understands why more breast symptoms, worse sexual functioning and worse body image translated into a greater perception of the consequences and cancer symptoms of with all the associated emotional implications (McCorry et al., 2013; Rozema et al., 2009). As previously addressed, identity, consequences and emotional representations were associated with psychological distress and QoL (Ashley et al., 2015; Richardson et al., 2016). In this context, illness perceptions played a precursor role in the association between the effects of surgery, patients' psychological distress, and QoL. Threatening illness perceptions have been related to poor mental health or high levels of psychological distress (Gibbons et al., 2016; McCorry et al., 2013). The way patients assess and perceive their illness is associated with their physical and psychological health (Rozema et al., 2009). The literature has shown that illness perceptions are an important mediator between the illness and patients' well-being, in several chronic diseases (e.g., De Gucht, 2015; Zhang et al., 2016).

The results also revealed that higher executive dysfunction was associated with lower working memory and that the latter was indirectly related to psychological distress and QoL through the self-efficacy for coping. After surgery, women may already show cognitive changes, especially in working memory (Cimprich et al., 2010).

Executive functioning encompasses a panoply of functions in which working memory is included (McCabe et al., 2010). Also, working memory is related to self-efficacy for coping, and this result may be explained taking into consideration that functional attention and working memory are prerequisites for higher cognitive functions, such as reading, decision-making and problem solving (McCabe et al., 2010). Therefore, women with better working memory are better at decision-making and problem-solving tasks, through self-efficacy for coping, which may enable the mobilisation of personal and environmental resources minimising the negative effect of the disease. Self-efficacy for coping was a precursor of psychological distress and QoL. Thus, as mentioned in the theoretical framework, individual's perceptions of their illness or stressful experience (first appraisal) influence the secondary appraisal of resources and

control over the situation (Bigatti et al., 2012), determining coping strategies (Lazarus & Folkman, 1987), with emotional implications (Gibbons et al., 2016) as well as implications on QoL (Johansson et al., 2018).

Therefore, the two appraisals, in addition to their predictive role, were also mediators in the final model, which validates Lazarus and Folkman's transactional model of stress and coping (1987).

Psychological distress, in addition to being associated with cortisol, by the psychoneuroimmunology (PNI) paradigm explanation (Van Der Pompe et al., 1994), may also have long-term implications on women's QoL (Wittmann et al., 2017), as it may influence recovery from surgery, as well as the experience of symptoms during the oncoming treatment.

In the final model, unlike the hypothesised one, there was no relationship between psychological distress and long-term QoL. This result may be explained by the fact that in a SEM, several relationships are being considered simultaneously. Specifically, when evaluated in isolation, psychological distress (latent variable) is a temporal predictor of QoL, but when evaluated with other variables in the model, this relationship is weakened by the strength of other relationships, namely, between illness perception -> QoL and coping ->QoL. Likewise, in the final model, no direct relationship was found between cortisol and QoL, as one might have expected (although the literature is scarce) (Armer et al., 2018; Carlson et al., 2004). Probably, the time between baseline and T1 (1 month later) was not enough to establish this relationship, since it requires a change in the immunological, endocrine and cardiovascular systems that may need more time to manifest (Van Der Pompe et al., 1994). However, future longitudinal studies with assessment moments involving a longer period of time will be necessary to analyse whether this relationship persists (or not) in a consistent way, over time.

There are some limitations in this study that need to be acknowledged: (a) the majority of the instruments were self-report; (b) the sample consisted of women with breast cancer undergoing chemotherapy treatment with different cytostatics (anthracyclines and taxanes); (c) the presence of physical comorbidities (e.g., diabetes, hypertension, rheumatoid arthritis) and their psychological impact as well as cortisol effects; (d) as a result of the inclusion criteria, there may be a natural bias as the sample includes women with better medical conditions (e.g., T1 and T2 stage disease) and possibly in better psychological conditions; e) QoL was not assessed at baseline and therefore was not controlled at T0. Moreover, cortisol was evaluated only once, not providing consistency to the results that were found. Future studies should assess cortisol at least three times in consecutive days, using the same schedule at the same time, in order to assess the possible deterioration in the HPA axis and to analyse the longitudinal relationship between psychological distress/cortisol and QoL.

In conclusion, the results showed that: (a) the initial diagnosis and surgery can be a highly stressful experience for women with breast cancer due to surgery side effects and the impaired cognitive functioning that may result from it; (b) surgery side effects and impaired cognitive functioning may contribute to a (more or less) threatening illness perception; however, self-efficacy for coping may mitigate the association of side effects and cognitive functioning on patients' daily routine (personal, family and marital); (c) this stressful experience, mediated by illness perception and self-efficacy for coping, significantly influenced the risk of psychological distress and QoL at long term; (4) the results reinforce the need for psychosocial interventions in breast cancer (e.g., Andersen et al., 2008; Carlson et al., 2015; Von Ah et al., 2012) that should focus (a) on illness perceptions; (b) on self-efficacy for coping, to reduce the association with surgical side effects; and (c) on cognitive functioning, in order to decrease psychological distress and improve long-term QoL.

4.1 | Considerations about the sample size

Adequate sample size in SEM is not a straightforward question. Primary research on this topic recommended minimum values (Boomsma, 1982) and simple rules-of-thumb (e.g., Bentler & Chou, 1987; Nunnally, 1967). However, more recent studies have shown that this question is highly complex, depending on key model properties such as number of indicators and factors, the magnitude of factor loadings and path coefficients, and amount of missing data (Wolf et al., 2013). Since the sample size of this study (N = 112) may be considered small, the authors would like to make some clarifications regarding this issue. Indeed, small samples can be problematic because they influence model fit statistics and the accuracy of the parameter estimates.

Regarding model fit statistics, it is important to emphasise that there are several goodness-of-fit indices aimed at assessing the fit of structural equation models. Most of the indices depend on the sample size, usually underestimating fit when samples are small. In general, studies show that although CFI, TLI, RMSEA, SRMR favour large sample sizes, they have been found to be the most insensitive to sample size, model misspecification and parameter estimates (Hooper et al., 2008). For these reasons, these indices were used to evaluate the fit of the theoretically based model. The results indicate a very good fit.

Regarding the accuracy of parameter estimates, the problem of small samples is that they are related to inflated standard errors and, as a result, to low statistical power. Therefore, small samples limit analyses to detect large effects, a fact that strengths the significant results obtained with small samples (Combs, 2010). It is possible that nonsignificant results, in studies involving small sample sizes, would attain

significance with bigger samples. One may hypothesise that with a large sample, there would be a significant relationship between cortisol concentrations and long-term QoL.

Finally, in addition to these arguments, Bayesian arguments have also been supplied. Bayesian statistical methods were performed to assess the final model and they confirmed all frequentist results presented in this paper: parameter estimates, significance and good fitting. More precisely, using the 'blavaan' R package (Merkle & Rosseel, 2018) with defaults 10000 samples after 5000 adapt/burnin iterations, we obtained very good fitting indices: PPP = .597, BRMSEA = .005, BGammaHat = .999, adjBGammaHat = .997, Bmc = .995. Moreover, the Gelman-Rubin PSRF (potential scale reduction factor) of each parameter estimate was very close to 1, showing the efficient convergence of the model. These results are shown in Supplementary Material 3.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Human participants and/or animal rights: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Participants who agreed to participate in this study voluntarily signed an informed consent.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

ORCID

Marta Pereira https://orcid.org/0000-0001-7176-3775

Célia Sofia Moreira https://orcid.org/0000-0001-5602-7171

Cristina Nogueira-Silva https://orcid.org/0000-0001-7273-2911

Pawel Izdebski https://orcid.org/0000-0002-3204-4898

M. Graça Pereira https://orcid.org/0000-0001-7987-2562

REFERENCES

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Haes, J. C. J. M. D., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B.,

Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365-376. https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365

Andersen, B. L., Yang, H.-C., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D. M., Emery, C. F., Thornton, L. M., Young, D. C., & Carson, W. E. (2008). Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients. *Cancer*, *113*(12), 3450-3458. https://doi.org/10.1002/cncr.23969

Antonova, L., Aronson, K., & Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: From epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*, *13*(2), https://doi.org/10.1186/bcr2836

Armer, J. S., Clevenger, L., Davis, L. Z., Cuneo, M., Thaker, P. H., Goodheart, M. J., Bender, D. P., Dahmoush, L., Sood, A. K., Cole, S. W., Slavich, G. M., & Lutgendorf, S. K. (2018). Life stress as a risk factor for sustained anxiety and cortisol dysregulation during the first year of survivorship in ovarian cancer. *Cancer*, *124*(16), 3401-3408. https://doi.org/10.1002/cncr.31570

Ashley, L., Marti, J., Jones, H., Velikova, G., & Wright, P. (2015). Illness perceptions within 6 months of cancer diagnosis are an independent prospective predictor of health-related quality of life 15 months post-diagnosis. *Psycho-Oncology*, *24*(11), 1463-1470. https://doi.org/10.1002/pon.3812

Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.

Bentler, P. M., & Chou, C.-P. (1987). practical issues in structural modeling. *Sociological Methods & Research*, *16*(1), 78-117. https://doi.org/10.1177/00491 24187 01600 1004

Bigatti, S. M., Steiner, J. L., & Miller, K. D. (2012). Cognitive appraisals, coping and depressive symptoms in breast cancer patients. *Stress and Health*, *28*(5), 355-361. https://doi.org/10.1002/smi.2444

Boomsma, A. (1982). Robustness of LISREL against small sample sizes in factor analysis models. In K. G. Joreskog, & H. Wold (Eds.), *Systems under indirection observation: Causality, structure, prediction (Part I)* (pp. 149-173). North Holland.

Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The brief illness perception questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, *60*(6), 631-637. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020

Bueno, J. N., Haddad, C. A. S., Rizzi, S. K. L. D. A., Giron, P. S., Facina, G., & Nazário, A. C. P. (2018). Evaluation of body image, quality of life, tactile sensitivity and pain in women with breast cancer submitted to surgical intervention. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, *64*(6), 530–536. https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.06.530

Carlson, L. E., Beattie, T. L., Giese-Davis, J., Faris, P., Tamagawa, R., Fick, L. J., Degelman, E. S., & Speca, M. (2015). Mindfulness-based cancer recovery and supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors. *Cancer*, *121*(3), 476-484. https://doi.org/10.1002/cncr.29063

Carlson, L. E., Campbell, T. S., Garland, S. N., & Grossman, P. (2007). Associations among salivary cortisol, melatonin, catecholamines, sleep quality and stress in women with breast cancer and healthy controls. *Journal of Behavioral Medicine*, *30*(1), 45-58. https://doi.org/10.1007/s1086 5-006-9082-3

Carlson, L. E., Speca, M., Patel, K. D., & Goodey, E. (2004). Mindfulness based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(4), 448-474. https://doi.org/10.1016/s0306 -4530(03)00054 -4

Cash, E., Sephton, S. E., Chagpar, A. B., Spiegel, D., Rebholz, W. N., Zimmaro, L. A., Tillie, J. M., & Dhabhar, F. S. (2015). Circadian disruption and biomarkers of tumor progression in breast cancer patients awaiting surgery. *Brain, Behavior, and Immunity*, *48*, 102-114. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.017

Cavaco, S., Goncalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013). Trail making test: Regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(2), 189-198. https://doi.org/10.1093/arcli n/acs115

Chan, D. (2014). Time and methodological choices. In A. J. Shipp, & Y. Fried (Eds.), *Time and work (Vol. 2): How time impacts groups, organizations, and methodological choices*. Psychology Press.

Chan, S., & Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, *1*(3), 129-138. https://doi.org/10.1177/20420 18810 380214

Chirico, A., Serpentini, S., Merluzzi, T., Mallia, L., Del Bianco, P., Martino, R., & Giordano, A. (2017). Self-efficacy for coping moderates the effects of distress on quality of life in palliative cancer care. *Anticancer Research*, *37*(4), 1609-1615. https://doi.org/10.21873/antic anres.11491

Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P. M., Therrien, B., Normolle, D., Berman, M. G., Hayes, D. F., Noll, D. C., Peltier, S., & Welsh, R. C. (2010). Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(3), 324-331. https://doi.org/10.1080/1380339090 3032537

Collins, K. K., Liu, Y., Schootman, M., Aft, R., Yan, Y., Dean, G., Eilers, M., & Jeffe, D. B. (2010). Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Research and Treatment*, *126*(1), 167-176. https://doi.org/10.1007/s10549-010-1077-7

Combs, J. G. (2010). Big samples and small effects: Let's not trade relevance and rigor for power. *Academy of Management Journal*, *53*(1), 9-13. https://doi.org/10.5465/amj.2010.48036305

Cornell, L. F., Mussallem, D. M., Gibson, T. C., Diehl, N. N., Bagaria, S. P., & McLaughlin, S. A. (2017). Trends in sexual function after breast cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology*, *24*(9), 2526-2538. https://doi.org/10.1245/s1043 4-017-5894-3

De Gucht, V. (2015). Illness perceptions mediate the relationship between bowel symptom severity and health-related quality of life in IBS patients. *Quality of Life Research*, *24*(8), 1845-1856. https://doi.org/10.1007/s1113 6-015-0932-8

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, *103*, 356-387. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005

Ferlay, J., Hery, C., Autier, P., & Sankaranarayanan, R. (2010). Global burden of breast cancer. In C. Li (Ed.), *Breast cancer epidemiology* (pp.1-19). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0685-4_1

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J., Comber, H., Forman, D., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, *49*(6), 1374-1403. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027

Figueiras, M., Marcelino, D. S., Claudino, A., Cortes, M. A., Maroco, J., & Weinman, J. (2010). Patients' illness schemata of hypertension: The role of beliefs for the choice of treatment. *Psychology & Health*, *25*(4), 507-517. https://doi.org/10.1080/08870 44080 2578961

Filazoglu, G., & Griva, K. (2008). Coping and social support and health related quality of life in women with breast cancer in Turkey. *Psychology, Health & Medicine*, *13*(5), 559-573. https://doi.org/10.1080/13548 50070 1767353

Fornell, C., & Larcker, D. F. (1981). Evaluating structural equation models with unobservable variables and measurement errors. *Journal of Marketing Research*, *18*(1), 39-50.

Gibbons, A., Groarke, A., & Sweeney, K. (2016). Predicting general and cancer-related distress in women with newly diagnosed breast cancer. *BMC Cancer*, *16*(1), 935. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2964-z

Heitzmann, C. A., Merluzzi, T. V., Jean-Pierre, P., Roscoe, J. A., Kirsh, K. L., & Passik, S. D. (2011). Assessing self-efficacy for coping with cancer: development and psychometric analysis of the brief version of the Cancer Behavior Inventory (CBI-B). *Psycho-Oncology*, *20*(3), 302-312. https://doi.org/10.1002/pon.1735

Hermelink, K., Voigt, V., Kaste, J., Neufeld, F., Wuerstlein, R., Buhner, M., Munzel, K., Rjosk-Dendorfer, D., Grandl, S., Braun, M., von Koch, F. E., Hartl, K., Hasmuller, S., Bauerfeind, I., Debus, G., Herschbach, P., & Harbeck, N. (2015). Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: The impact of cancer-related post-traumatic stress. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *107*(7), djv099. https://doi.org/10.1093/jnci/djv099

Hooper, D., Coughlan, J., & Mullen, M. R. (2008). Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *The Electronic Journal of Business Research Methods*, *6*(1), 53-60.

Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, *6*(1), 1-55. https://doi.org/10.1080/10705 51990 9540118

Johansson, A. C., Axelsson, M., Grankvist, G., Berndtsson, I., & Brink, E. (2018). Symptoms, illness perceptions, self-efficacy and health-related quality of life following colorectal cancer treatment. *Open Journal of Nursing*, *8*, 591-604. https://doi.org/10.4236/ojn.2018.89044

Jorgensen, T. D., Pornprasertmanit, S., Schoemann, A. M., & Rosseel, Y. (2019). semTools: Useful tools for structural equation modeling. R package version 0.5-1. Accessed on February 4, 2019 at https:// CRAN.R-proje ct.org/packa ge=semTools

Kwan, M. L., Ergas, I. J., Somkin, C. P., Quesenberry, C. P., Neugut, A. I., Hershman, D. L., & Kushi, L. H. (2010). Quality of life among women recently diagnosed with invasive breast cancer: the Pathways Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *123*(2), 507-524. https://doi.org/10.1007/s10549-010-0764-8

Lam, W. W., Shing, Y. T., Bonanno, G. A., Mancini, A. D., & Fielding, R. (2012). Distress trajectories at the first year diagnosis of breast cancer in relation to 6 years survivorship. *Psycho-oncology*, *21*(1), 90-99. https://doi.org/10.1002/pon.1876

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, *1*(3), 141-169.

Loh, S. Y., & Quek, K. (2011). Cancer-behavior-coping in women with breast cancer: Effect of a cancer self-management program. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, *1*(2), 84-88. https://doi.org/10.4103/2229-516X.91150

Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., Boffetta, P., Levi, F., La Vecchia, C., & Negri, E. (2019). European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Annals of Oncology*, *30*(5), 781-787. https://doi.org/10.1093/annon c/mdz051

McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A., & Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, *24*(2), 222-243. https://doi.org/10.1037/a0017619

McCorry, N. K., Dempster, M., Quinn, J., Hogg, A., Newell, J., Moore, M., Kelly, S., & Kirk, S. J. (2013). Illness perception clusters at diagnosis predict psychological distress among women with breast cancer at 6 months post diagnosis. *Psycho-Oncology*, *22*(3), 692-698. https://doi.org/10.1002/pon.3054

Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., & Schagen, S. B. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment — The role of fatigue. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 547-554. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.005

Merkle, E. C., & Rosseel, Y. (2018). blavaan: Bayesian Structural Equation Models via Parameter Expansion. *Journal of Statistical Software*, *85*(4), 1-30. https://doi.org/10.18637/ jss.v085.i04

Mitchell, A. J., Baker-Glenn, E. A., Granger, L., & Symonds, P. (2010). Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the Emotion Thermometers tool. *Psychooncology*, *19*(2), 125-133. https://doi.org/10.1002/pon.1523

Nunnally, J. C. (1967). *Psychometric theory*. McGraw-Hill.

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, *5*(6), 649-656. https://doi.org/10.1097/00000 421-19821 2000-00014

Oosterman, J. M., Vogels, R. L. C., van Harten, B., Gouw, A. A., Poggesi, A., Scheltens, P., Kessels, R. P. C., & Scherder, E. J. A. (2010). Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the trail making test in elderly people. *The Clinical Neuropsychologist*, *24*(2), 203-219. https://doi.org/10.1080/1385404090 3482848

Pais-Ribeiro, J. L., Pinto, C., & Santos, C. (2008). Validation study of the Portuguese version of the QLC-C30-V. 3. *Psicologia Saúde Doenças*, *9*(1), 89-102.

Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine*, *12*(2), 225-237. https://doi.org/10.1080/13548 50050 0524088

Partington, J., & Leiter, R. (1949). Partington's pathway test. *Psychological Service Center Journal*, *1*, 11-20.

R Core Team (2019). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from: https://www.R-proje ct.org/

Pereira, M. G., & Pereira, M. (2017). *Sociodemoghraphic and Clinical Questionnaire in Breast Cancer. Family Health & Illness Research Group*. Braga, Portugal: School of Psychology. University of Minho.

Richardson, E. M., Schüz, N., Sanderson, K., Scott, J. L., & Schüz, B. (2016). Illness representations, coping, and illness outcomes in people with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*, *26*(6), 724-737. https://doi.org/10.1002/pon.4213

Rippy, E. E., Ainsworth, R., Sathananthan, D., Kollias, J., Bochner, M., & Whitfield, R. (2014). Influences on decision for mastectomy in patients eligible for breast conserving surgery. *Breast*, *23*(3), 273-278. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.12.009

Rosseel, Y. (2012). lavaan: An R package for structural equation modeling. *Journal of Statistical Software*, *48*(2), 1-36. http://www.jstat soft.org/v48/i02/

Rottmann, N., Dalton, S. O., Christensen, J., Frederiksen, K., & Johansen, C. (2010). Self-efficacy, adjustment style and well-being in breast cancer patients: a longitudinal study. *Quality of Life Research*, *19*(6), 827-836. https://doi.org/10.1007/s1113 6-010-9653-1

Rozema, H., Völlink, T., & Lechner, L. (2009). The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psycho-Oncology*, *18*(8), 849-857. https://doi.org/10.1002/pon.1488

Sephton, S. E., Sapolsky, R. M., Kraemer, H. C., & Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*, *92*(12), 994-1000.

Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H. C., Hopwood, P., Cull, A., & Aaronson, N. K. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology*, *14*(10), 2756-2768. https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.10.2756

Strahler, J., Nater, U. M., & Skoluda, N. (2019). Associations between health behaviors and factors on markers of healthy psychological and physiological functioning: A daily diary study. *Annals of Behavioral Medicine*, *54*(1), 22-35. https://doi.org/10.1093/abm/kaz018

Tao, Z., Shi, A., Lu, C., Song, T., Zhang, Z., & Zhao, J. (2015). Breast cancer: Epidemiology and etiology. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *72*(2), 333-338. https://doi.org/10.1007/s1201 3-014-0459-6

Tometich, D. B., Small, B. J., Carroll, J. E., Zhai, W., Luta, G., Zhou, X., Kobayashi, L. C., Ahles, T., Saykin, A. J., Clapp, J. D., Jim, H. S. L., Jacobsen, P. B., Hurria, A., Graham, D., McDonald, B. C., Denduluri, N., Extermann, M., Isaacs, C., Dilawari, A., ... Mandelblatt, J. S. (2019). Pre-treatment psychoneurological symptoms and their association with longitudinal cognitive function and quality of life in older breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, *57*(3), 596-606. https://doi.org/10.1016/j.jpain symman.2018.11.015

Teixeira, R. J., Machado, J. C., Faria, S., Remondes-Costa, S., Brandão, T., Branco, M., ... Pereira, M. G. (2019). Brief emotional screening in oncology: Specificity and sensitivity of the emotion thermometers in the Portuguese cancer population. *Palliative and Supportive Care*, *1–8*, https://doi.org/10.1017/s1478 95151 9000208

Van Der Pompe, G., Antoni, M. H., Mulder, C. L., Heijnen, C., Goodkin, K., De Graeff, A., Garssen, B., & De Vries, M. J. (1994). Psychoneuroimmunology and the course of breast cancer: An overview the impact of psychosocial factors on progression of breast cancer through immune and endocrine mechanisms. *Psycho-Oncology*, *3*(4), 271-288. https://doi.org/10.1002/pon.2960030404

Von Ah, D., Carpenter, J. S., Saykin, A., Monahan, P., Wu, J., Yu, M., ... Unverzagt, F. (2012). Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, *135*(3), 799–809. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2210-6

Wechsler, D. (2008). *Wechsler adult intelligence scale*, 3rd ed. Lisbon:CEGOC-TEA.

West, H. J., & Jin, J. O. (2015). Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncology*, *1*(7), 998. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3113

Wittmann, V., Látos, M., Horváth, Z., Simonka, Z., Paszt, A., Lázár, G., & Csabai, M. (2017). What contributes to long-term quality of life in breast cancer patients who are undergoing surgery? Results of a multidimensional study. *Quality of Life Research*, *26*(8), 2189-2199. https://doi.org/10.1007/s1113 6-017-1563-z

Wolf, E. J., Harrington, K. M., Clark, S. L., & Miller, M. W. (2013). Sample size requirements for structural equation models. *Educational and Psychological Measurement*, *73*(6), 913-934. https://doi.org/10.1177/00131 64413 495237

Yan, B., Yang, L.-M., Hao, L.-P., Yang, C., Quan, L., Wang, L.-H., Wu, Z., Li, X.-P., Gao, Y.-T., Sun, Q., & Yuan, J.-M. (2016). Determinants of quality of life for breast cancer patients in Shanghai. *China. PLOS ONE*, *11*(4), e0153714. https://doi.org/10.1371/journ al.pone.0153714

Zeitzer, J. M., Nouriani, B., Rissling, M. B., Sledge, G. W., Kaplan, K. A., Aasly, L., Palesh, O., Jo, B., Neri, E., Dhabhar, F. S., & Spiegel, D. (2016). Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women

with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *158*(1), 43-50. https://doi.org/10.1007/s1054 9-016-3864-2

Zhang, M., Hong, L., Zhang, T., Lin, Y., Zheng, S., Zhou, X., & Zhong, J. (2016). Illness perceptions and stress: mediators between disease severity and psychological well-being and quality of life among patients with Crohn's disease. *Patient Preference and Adherence*, *10*, 2387-2396. https://doi.org/10.2147/ppa.s118413

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361-370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716

Zou, Z., Hu, J., & McCoy, T. P. (2014). Quality of life among women with breast cancer living in Wuhan. *China. International Journal of Nursing Sciences*, *1*(1), 79-88. https://doi.org/10.1016

7.2.Estudo 2

Pereira, M., Moreira, C., Nogueira-Silva, C., Dias, A., Izdebsky, P., & Pereira, M.G.

The Mid-term Impact of a Hedonic Aroma on Psychophysiological Indicators in Women with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial

(Submitted manuscript)

The Mid-Term Impact of a Hedonic Aroma on Psychophysiological Indicators in Women with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial

Authors: Marta Pereira[1] M.D, Célia Moreira[2] Ph.D, Cristina Nogueira-Silva[3] Ph.D, Alberto C.P. Dias[4,5], Ph.D, Pawel Izdebsky[6] Ph.D, & M. Graça Pereira[1] Ph.D

Affiliations:

[1]Psychology Research Center (CIPsi), School of Psychology, University of Minho; Braga, Portugal.

[2]Faculty of Sciences and Center of Mathematics (FCUP & CMUP), University of Porto, Portugal.

[3]Life and Health Sciences Research Institute, School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; Life and Health Sciences Research Institute /3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga, Portugal and Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

[4]Centre of Molecular and Environmental Biology (CBMA), University of Minho, Braga, Portugal

[5]Centre of Biological Engineering (CEB), University of Minho, Braga, Portugal

[6]Institute of Psychology of the Kazimierz Wielki, University in Bydgoszcz, Poland.

Corresponding author:

M. Graça Pereira. **Address:** Campus de Gualtar School of Psychology. University of Minho. 4710-057 Braga, Portugal. **Email:** gracep@psi.uminho.pt

Funding Sources This study was conducted at the Psychology Research Centre (PSI/01662), School of Psychology, University of Minho, supported by the Foundation for Science and Technology (FCT) through the Portuguese State Budget (Ref.: UIDB/PSI/01662/2020) and a PhD fellowship awarded to first author (SFRH/BD/137321/2018 PHD Fellowship) supported by the FCT and European Social Fund (Human Capital Operational Programme–HCOP). The research of CSM was partially supported by CMUP, which is financed by national funds through FCT under the project with reference UIDB/00144/2020. CBMA was founded by "Contrato-Programa" UIDB/04050/2020, through the FCT I.P.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Portuguese League Against Cancer - Oporto Delegation, for their support in financing the purchase of the Smell Diskettes instrument, and to Natural Concepts Ltd Company (Santo Tirso, Portugal) for the provision of the essential oils.

Compliance with Ethical Standards

Human participants and/or animal rights: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Participants who agreed to participate in this study voluntarily signed an informed consent.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Purpose: Chemotherapy, one of the main treatments for breast cancer, has several side effects with negative implications for patients' quality of life (QoL). The present study aimed at testing the efficacy of a hedonic aroma administered to women with breast cancer during chemotherapy treatment, on a psychophysiological level.

Patients and Methods: The study design was a two-parallel group single-blinded randomized controlled trial (RCT) and included adult breast cancer patients. All participants were randomly assigned to the essential oil intervention during chemotherapy or to standard treatment. Primary outcomes were quality of life, anxiety, and depression. There were two oil interventions, three weeks apart. The final assessment occurred three weeks after the end of the last intervention.

Results: A total of 112 participants were randomly assigned: in the experimental group (n = 56) and in the control group (n = 56). At the final evaluation, the primary outcomes of women who inhaled were less affected by external factors and were more likely to preserve the baseline patterns/dynamics.

Conclusions: The intervention with essential oils acted as a moderator of the chemotherapy treatment, with effects on primary outcomes. Being a simple, harmless, and low-cost technique, it can be easily implemented during chemotherapy sessions.

Trial registration*:* Clinicaltrials.gov (NCT03585218)

Keywords: Breast cancer, hedonic aroma, anxiety, depression, quality of life

Introduction

Breast cancer (BC) is an important public health problem, being the leading cancer disease in women worldwide (Ferlay et al., 2019). It is a heterogeneous disease, with diverse clinical manifestations, different histological aspects, molecular subtypes, and with different responses to treatments (Barnato & Gradishar, 2015).

Chemotherapy (CT) is one of the most stressful treatments due to its side effects (e.g., nausea, vomiting, alopecia, fatigue) and implications for everyday functioning and quality of life (QoL) (Singer et al., 2015; Zhang et al., 2018). According to Lazarus and Folkman's (1987) transactional theory of stress and coping, individuals are constantly evaluating stressors in their environment. This subjective appraisal process generates short-term physiological and emotional changes that extend over time. This is the case of women with BC, who exhibit different profiles of physical and psychological adjustment throughout the

course of the disease (Helgeson et al., 2004). As a result of CT treatment and its impacts on personal, social, and family spheres (Gibbons & Groarke, 2018), a panoply of variables in the physical and psychosocial domains, such as QoL, anxiety, depression, self-efficacy for coping, illness perceptions, need for help, beliefs, and cortisol, may be affected, compromising women's psychological and physical adjustment.

QoL, a subjective and multi-dimensional construct, decreases throughout the treatment due to several side effects, which have a negative impact on patients' physical, social, and emotional functioning (Ho et al., 2013). This decrease tends to be more pronounced after the third CT cycle (Zhang et al., 2018).

CT treatment increases anxiety and depression symptoms (Ho et al., 2013; Zhang et al., 2018), which may also be more pronounced in the third CT cycle (Zhang et al., 2018), probably due to increased treatment-related side effects. These psychological symptoms also have implications for QoL and can be partially explained by the cognitive appraisal of stressors during treatment (Bigatti et al., 2012), namely illness perceptions (Millar et al., 2005) and perceived self-efficacy (Jones et al., 2010).

Moreover, due to all personal, social, and family challenges that CT imposes on women, the need for help and for social support (from family and professionals) becomes stronger throughout the treatment (Teixeira et al., 2020). In general, women who report needing more help also show higher levels anxiety, depression, distress, social, and physical deterioration (Schmid-Büchi et al., 2013).

Patients' beliefs about BC disease and treatment can influence the assessment of their own treatment, side effects (Bickell et al., 2009), adherence, and health outcomes (Horne et al., 2013), also affecting QoL.

Stress reactivity, physiologically manifested by increased cortisol (Andreotti et al., 2015), is also affected during treatment. Interestingly, cortisol is a predictor of depressive symptoms six months after BC treatment, with implications for QoL (Kuhlman et al., 2017). It is known that cortisol dysregulation may have consequences on the immune response, increase tumor cell survival, minimize DNA repair mechanisms of BC cells, and inhibit apoptosis (programmed cell death) during treatment (Antonova et al., 2011). The physiological changes may also be associated with cognitive alterations, which have implications for anxiety and depression symptoms, as well as for women's QoL (Andreotti et al., 2015).

Finally, another negative effect of CT treatment is the patients' increased chemical burden, as polypharmacy is highly prevalent among cancer patients (Alwhaibi et al., 2020). Although it is a needed resource to control CT adverse effects, as well as comorbid conditions, the polypharmacy has several negative implications for health, requiring personal and public system costs (Murphy et al., 2018).

Due to the direct and indirect side effects of adjuvant CT treatment in women with BC, increasing attention has been paid to alternative and complementary therapies in order to mitigate these impacts, especially to those that do not involve chemical burden. There are complementary therapies that use essential oils (Ali et al., 2015), taking advantage of being natural methods with no side effects (Price & Price, 2011). In fact, olfaction is one of the most powerful senses from the emotional point of view, since scents are transmitted directly to the amygdala, unlike other sensory information (Masaoka & Homma, 2011).

Previous research has suggested that some plant essential oils have an anxiolytic effects by acting on stress and anxiety, as is the case of bergamot, mountain pepper (*Litsea cubeba*), and geranium (Ali et al., 2015).

Concerning oncological diseases, it is known that the action of essential oils can include a myriad of effects, such as reducing anxiety symptoms (Ozkaraman et al., 2018), nausea and vomiting (Jafarimanesh et al., 2020), cortisol (Schneider, 2016), as well as improving overall health, some dimensions of QoL (Lua et al., 2015), and sleep quality (Ozkaraman et al., 2018). However, there are studies with cancer patients that have not observed these associations (e.g., Lua et al., 2015; Tamaki et al., 2017). Therefore, the present study aimed at evaluating the impact of a hedonic aroma (plant essential oils) on anxiety, depression, QoL, emotional distress, coping self-efficacy, illness perceptions, working memory, CT beliefs, cortisol, and side effects in women with early-stage BC during CT treatment.

The essential oil intervention was expected to reduce anxiety and depression symptomatology and to improve QoL. From a clinical point of view, the confirmation of this hypothesis would have a significant impact mainly because this is a simple, low-cost, natural method, with no side effects (Price & Price, 2011), and with no chemicals.

Methods

Trial design

This study was a 1:1 randomized controlled trial (RCT) with intent-to-treat analysis, single-blinded and two-parallel groups. The RCT was registered on ClinicalTrials.gov (NCT03585218). There was no change in methods after starting the intervention. The CONSORT Statement (2010) was followed. It is important to clarify why this experiment design did not include an active control group, i.e., a placebo group with a neutral intervention (e.g., water). In fact, this neutral inhalation could have a negative effect (i.e., nocebo effects) since participants would not be able to inhale any scent, and that situation could make them even more anxious and stressed. Therefore, besides introducing bias in the results due to

exacerbated anxiety, the inclusion of such control group could add more harm to an already stressful treatment, which would be unethical. Moreover, it would distort the blinding purpose, because participants would know which group they were allocated (e.g., Efe Ertürk & Taşcı, 2021).

Participant recruitment

The participants were recruited from three hospitals in the northern region of Portugal. Patients were invited to participate by a member of the research team before the beginning of the treatment and after checking the inclusion and exclusion criteria. Eligible participants were 18 years old or over, had scheduled adjuvant CT treatment, with stages I or II breast cancer, along with degrees 0-2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. At the baseline, participants with olfactory impairment (≤6, assessed with the smell diskettes instrument), low health literacy**,** and evidence of psychiatric illness or cognitive deficit, as reported in their medical chart, were excluded.

Intervention

Stimuli

The essential oils used in this study were bergamot (*Citrus bergamia*), geranium (*Pelargonium graveolens*), and mountain pepper (*Litsea cubeba*) cultivated in Italy, Egypt, and China, respectively. These essential oils were certified as pure natural and from natural (plant) origin and were chosen based on their positive effects on anxiety and antidepressant properties, safety, and lack of reported side effects (Ali et al. 2015).

Intervention Procedure

From the second CT cycle, the CG received a standard CT treatment while the EG, in addition to this treatment, inhaled a hedonic aroma, which was selected by the patient herself (three available oils - bergamot, mountain pepper, and geranium) at the beginning of the session. It was intended that the participant inhaled the aroma in a phased manner and under the monitoring of the researcher, during the entire session (about two hours). This intervention occurred in two CT cycles (second and third cycles). Inhalation was performed using cotton rolls impregnated with three drops of the selected oil, as the more odor molecules directly applied to the nose, the greater their impact on the organism (Schneider, 2016). However, as it was necessary to monitor the inhalation process and to renew the oil application, the researcher contacted EG patients 4 times during each session. In order to minimize bias, the researcher also contacted CG patients the same number of times.

Measurements

Primary Outcomes

QoL, anxiety, and depression were the primary outcomes because, as explained above, the essential oils used in this intervention are anxiolytic and as such, they are expected to act more strongly at the anxiety and depression symptoms, as well as at the QoL multi-dimensional level (Ali et al. 2015).

QoL was assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al., 1993; Portuguese Version Pais-Ribeiro et al., 2008), and anxiety and depression were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983; Portuguese Version Pais-Ribeiro et al., 2007).

The QLQ-C30 is a self-report measure with 30 questions and was developed to assess health-related QoL in patients with cancer. It has functional scales that assess physical, social, emotional, cognitive, and role functioning; symptom scales that assess fatigue, pain, nausea/vomiting and a global health status/overall QoL measure. The questionnaire has 6 single-item subscales aiming to assess symptoms such as dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties. In this study, only the global scale was used, with higher scores indicating better QoL. This scale showed good internal consistency, with a Cronbach's alpha of .91.

The HADS includes 14 items that assess depression and anxiety symptoms in patients with physical pathology and in outpatient treatment. It consists of two subscales: anxiety and depression, with higher scores indicating higher anxiety and depression symptoms. In this study, the two subscales were used. Both subscales showed good internal consistency, with Cronbach's alfas of .88 for anxiety and .91 for depression.

Secondary Outcomes

Secondary outcomes included emotional distress (consisting of four thermometers) and the need for help thermometer, both assessed by the *Emotion Thermometers* (Mitchell et al., 2010; Portuguese Version Teixeira et al., 2020); treatment beliefs, assessed by the *Beliefs about Medicines Questionnaire* (Horne et al., 1999; Portuguese Version Pereira et al., 2013); treatment side effects, assessed by the *Supplementary Questionnaire Breast Cancer Module* (QLQ BR23) (Sprangers et al., 1996); illness perceptions, assessed by the *Illness Perception Questionnaire* (IPQ-Brief) (Broadbent et al., 2006; Portuguese Version Figueiras et al., 2010); self-efficacy for coping, assessed by the *Cancer Behavior Inventory-Brief Version* (CBI-B) (Heitzmann et al., 2011; Portuguese Version Pereira et al., 2021); working memory, assessed by the *WAIS-III Subtest - Digit Span* (Wechsler, 1997); and pre- and post-sessions cortisol, measured by the salivary cortisol.

Saliva collection for the assessment of cortisol concentrations was performed with salivettes® (Sarstedt). The researcher collected two saliva samples: one before the beginning of the session (to assess treatment reactivity) and another at the end (to assess the physiological effect of the oils). Food and beverage intake was controlled before saliva collection.

During CT treatment, patients were given dexamethasone as a premedication, a steroid analogous to cortisol. Nonetheless, all patients from the EG and CG were subjected to the same pharmacological conditions. Taking into account the circadian rhythm of cortisol throughout the day (Andreotti et al., 2015), the balance between groups in relation to session time-of-day (morning/afternoon) were confirmed since, under normal conditions, women who underwent CT in the morning were expected to have higher pre-session cortisol levels, compared to those who had CT in the afternoon. Salivary cortisol concentrations were determined in duplicate on a commercially available enzyme immunoassay kit for the quantitative determination of free cortisol in human saliva (Cortisol Saliva ELISA, IBL International, Hamburg, Germany). The procedure to assess salivary cortisol concentrations was implemented according to the protocol stipulated by IBL International (Cortisol Saliva ELISA, IBL International GMBH). In the present study, the unit of measurement was nmol/L, and the results were converted according to the formula available from IBL International, namely Cortisol (μg/dL) × 27.6 = nmol/L. The intra-assay coefficient of variation (CV) was less than 5% (2.29%).

Sample size calculation

According to calculations performed for RCT studies, a total of approximately 100 participants (50 participants per group) were needed to detect a 10-point difference between groups on the QoL outcome variable (measures with the EORCT QLQ-C30), with a standard deviation of 15.43, according to results from a previous study (Lua et al., 2015), assuming a power of 90%, an effect size of 0.65 and a significance level of 5%. The study started with 134 eligible patients.

Randomization, allocation concealment and blinding

Randomization assignment was placed in sealed envelopes by an external element and performed only after completion of the baseline questionnaires. Participants were randomly assigned in a 1:1 allocation and unaware of their allocation, as only researchers had this information.

Data collection procedure

After the oncology consultation, the eligible candidates who met the inclusion criteria and who agreed to participate in this study signed the informed consent form. Subsequently, the olfactory function was assessed with the smell diskettes instrument. Hereafter, participants were enrolled in both arms. The baseline moment (T1) was the second CT cycle and the beginning of the intervention with the oils; however, the baseline variables were evaluated before the beginning of the session, in order to assess the impact of the first cycle without intervention. The second moment (T2) was conducted at the third CT cycle (three weeks after T1), and the post-intervention moment (T3) occurred six weeks after T1. The research study was approved by the Ethics Committees of the three hospitals where data collection took place (Approvals: ref.39/2017; n°9/2016; CESHB 015/2016).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using R statistical environment (Rstudio, version 3.6.2, R Core Team, 2019) with the packages "glmmTMB" (Brooks et al., 2017), "ordinal" (Christensen, 2019), and "interactions" (Long, 2019). First, between-group differences were assessed for all sociodemographic and clinical variables at T1. Then, generalized linear mixed effects modeling was performed to investigate possible effects of the intervention on the primary outcomes (i.e., anxiety, depression, and QoL), from T1 to T3. The significance level was set at .05 and all significant between-group differences were attributed to the intervention, as this was the unique characteristic distinguishing the groups.

Between-group differences over time were assessed using regression modelling. To be precise, for each of the three primary outcomes, the following mixed-effects models were evaluated: the primary outcome was included as dependent variable, participants were included as random effects, and a three-way-interactions of the form

Variable x Group x Moment,

was included a fixed-effect, where "Group" and "Moment" are the 2-level factors encoding information about group membership (CG/EG) and about assessment moment (T1/T3), respectively. The independent variables were the following: sociodemographic and clinical variables (age, education, surgery type, BC stage, tumor degree, emptying), and psychophysiological variables (CT side effects, illness perceptions, self-efficacy for coping, CT necessity-beliefs, CT concern-beliefs, distress, need for help, pre- and post-session cortisol, and the primary outcomes).

First, when "Variable" is the baseline outcome, the corresponding model allows assessing changes from T1 to T3, intra-groups and between-groups. Importantly, for each group, it allows

establishing a direct comparison between patterns of the average dependent variable, before- and after-intervention. Interpreting the dependent variable as a dynamical unit that has its own internal dynamics (processes) and that interplays with many other units (e.g., distress, necessity beliefs, need for help), in a complex network, this baseline model allows to understand whether the internal dynamics of the dependent variable changed significantly across time.

Moreover, when another three-way interaction is added to this model, it allows assessing changes in the relationship between that independent variable and the primary outcome of the model, from T1 to T3, intra-groups and between-groups.

From the statistical point of view, a significant interaction "Variable x Group x Moment" can be interpreted in terms of a moderation: the intervention (group) is a moderator in the longitudinal (moment) relationship between the primary outcome (dependent variable) and the independent variable.

To identify all variables providing significant interactions, as explained above, the baseline outcome was firstly included in the model. This is called the "baseline model". After that, all the other three-way interactions were added to the baseline model, one by one. Finally, only models with significant interactions were retained. The joining of multiple variables was tested and, in the end, each variable was considered in the model with the best fit (highest AIC), among all models containing it.

Since each outcome (anxiety/depression/QoL) is distributed in a bounded scale, the beta distribution was used to perform all mixed-effects models, as it is an appropriate distribution to model proportions and, more generally, bounded data (applying a transformation to obtain a percentual scale). Several research studies have shown a superior performance of this distribution when fitting bounded data (e.g., Hunger et al., 2012; Kharroubi, 2020; Smithson & Verkuilen, 2006). Beta models use a logit link and the coefficients are interpreted as in the well-known logistic models. Moreover, since anxiety and depression had frequent zero-valued observations, a coupled zero-inflated model was needed to fit the null part of the data. In these cases, suitable fixed-effects of the zero-inflated part were also evaluated.

Results

Sample description

Between February 2017 and April 2019, 134 participants were assessed for eligibility, and then 19 were excluded. The remaining 115 participants were randomly assigned (intervention group: n = 57; control group: n = 58). The study ended up with a total of 112 participants, equally distributed between the two groups, that is, 56 in the control group (CG) and 56 in the experimental group (EG). The overall study flow diagram is shown in Figure 1.

The sample sociodemographic and clinical characteristics (N = 112) and baseline balance conditions between the two groups are shown in Table 1. Between-group differences were assessed with appropriate regression modelling. The results showed no statistically significant differences between patients in the control and experimental groups ($p > .05$; Table 1).

Insert table 1 and Figure 1 – Flow diagram

Between-Group Changes in Anxiety, Depression and QoL

To improve readability, most of the model coefficients, β_i (shown in Table 2), are not presented in the text.

Using the model construction procedure described above, the variables that showed a significant "Variable x Group x Moment" effect on Anxiety were the following: baseline anxiety, surgery type, QoL, distress, CT necessity-beliefs, and need for help. For Depression, only the baseline depression and CT necessity-beliefs provided significant effects. For QoL, the variables were the following: baseline QoL, anxiety, need for help, and pre-session cortisol. All models are described in the Appendix (R Codes).

Insert table 2

Interpretation of the models

Figures 2 and 3 help to understand the results described below.

1) It was observed a group-effect of the baseline anxiety at T3: the average anxiety patterns at T1 and at T3 are very similar for the EG (β_2), but are significantly different for the CG (β_1). This means that the essential oil intervention was able to preserve the average anxiety pattern during the treatment. This fact is clearly observable in Figure 2. From the dynamical point of view, this result suggests that the internal dynamics of anxiety, interpreted as a dynamical unit, was strongly affected in the CG but not in the EG (Figure 3). Mathematically, the log-odds of the anxiety at T3 in the EG can be approximated by the log-odds of the anxiety at T1 just by adding up a constant; however, in the CG there is no simple approximation of this form. Similar situations happen for the other two primary outcomes.

2) At T1, controlling for the baseline anxiety, there is no association between anxiety and QoL for any of the groups ($p > .05$). However, the situation changed during treatment and a significant association was

observed for both groups at T3, with higher anxiety symptoms being associated with worse QoL (β_4, β_5). Moreover, this effect at T3 was weaker for the EG (β_6). Similar situations occur for the relationships between anxiety and distress (higher anxiety is associated with stronger distress), and between QoL and need for help.

3) Likewise, at T1, controlling for baseline anxiety, there is no association between anxiety and CT necessity beliefs for any of the groups ($p > .05$). However, at T3 the association changed for the CG, and higher anxiety symptoms were associated with higher scores of necessity beliefs (β_7). Notably, this change was not observed in the EG (β_8). The between-group difference at T3 was therefore significant (β_9). Similar situations occur for the relationships between need for help and both anxiety and QoL.

4) At T1, controlling for the baseline depression, there is no association between depression and CT necessity-beliefs for any of the groups ($p > .05$). However, at T3 the association is significant for the CG (estimate = .08, $p = .0035$), with higher depression symptoms being associated with higher scores of CT necessity-beliefs. Notably, as in the case of anxiety, this association was not observed in the EG (estimate = -0.05, $p = .0671$). The between-group difference at T3 was significant (β_{21}). According to these findings, patients with high levels of CT necessity-beliefs at T3 are expected to present high symptomatology of anxiety and depression when they are in the CG. However, when they are in the EG, it is not possible to make such a prediction.

5) At T1, controlling for the baseline QoL, there is no association between QoL and pre-session salivary cortisol ($p > .05$). However, at T3 the association changed for the EG, and higher pre-session cortisol levels were associated with better QoL (β_{32}). This change was not observed in the CG (β_{31}). The between-group difference at T3 was therefore significant (β_{33}).

Insert figure 2 and 3

Discussion

In the present study, the effect of the oil intervention was investigated based on different changes that occurred in the network of interactions (relationships) between variables over time, that is, from a dynamical point of view.

Between-group differences revealed that oils changed, from T1 to T3, the magnitude of the relationship between need for help, CT necessity beliefs, emotional distress, and QoL with anxiety; pre-session cortisol and anxiety with QoL and, finally, CT necessity beliefs with depression. Thus, the

differences between the control and the experimental groups, subjected to the same conditions and with balanced basal characteristics, may have occurred due to the introduction of a pleasant olfactory stimulus in a stressful, uncontrollable environment (Lazarus & Folkman, 1987), such as CT (Singer et al., 2015).

The results of the CG mirrored the impact of a standard CT treatment on BC diagnosed women. They corroborate several research studies about the impact of CT on psychoemotional domains and on patients' QoL. The results of the EG showed a clearly different dynamics, internal and external, of the primary outcomes at T3. Indeed, in the EG, anxiety, depression, and QoL were less affected by external factors, being more likely to preserve the baseline dynamics and having fewer (or weaker) effects from other variables.

In general, the results suggest that essential oils may have had a buffering effect on the stress associated with the disease and with the CT treatment in patients from the EG, compared to the CG. This buffering effect can have important repercussions on patients' adjustment to BC over the disease course (Lazarus & Folkman, 1987).

The results are in accordance the premise conveyed by the psychoneuroimmunology (PNI) paradigm (Van Der Pompe et al., 1994) that when faced with a stressful event, a cascade of higher and lower order events takes place internally, at the cognitive, emotional, and physiological levels, which justifies the responses to stressors and, consequently, health outcomes (Andreotti et al., 2015). Thus, the results found in the CG reinforce this evidence by showing that lower QoL levels (Ho et al., 2013) and higher scores of need for help (Schmid-Büchi et al., 2013) and distress (Ng et al., 2017), were associated with higher anxiety symptoms. In addition, higher levels of need for help (Schmid-Büchi et al., 2013) and of anxiety (Ho et al., 2013) were associated with worse QoL.

The results also showed that stronger necessity beliefs during CT treatment were associated with higher anxiety and depression symptoms in the CG; in the EG this association did not hold. This result is important, as the literature indicates that higher distress is related to higher concern beliefs, finding no relationship with necessity beliefs (e.g., Grassi et al., 2016; Lee & Min, 2018). It may be that women who are aware that their health status depends on the treatment (therefore necessary), may feel more anxious, depressed, and expectant about the CT response to their disease.

Finally, the results indicated that higher pre-session cortisol levels were associated with better QoL in the EG. Taking into account that pre-session cortisol levels indicate acute cortisol reactivity (i.e., cortisol reactivity in the presence of short-term stressful situations), this result means that women with higher acute cortisol reactivity were associated with women with better QoL. This association was not observed in the CG. Once again, the results of the CG mirror the literature as a decreased acute cortisol

reactivity has been reported in women with BC, often due to the chronic activation of the HPA axis throughout the CT treatment (Andreotti et al., 2015). Thus, according to the results, it seems that the oils have also acted positively at the physiological level (Schneider, 2016), probably inhibiting the chronic activation of the HPA axis. The acute cortisol reactivity observed in the EG hints at a normal functioning of the HPA axis in the presence of stressful situations (Andreotti et al., 2015).

No differences were found for depression, post-session cortisol, side effects, cognitive function (working memory) and cognitive appraisal (illness perceptions and self-efficacy), as external factors with a between-group different impact over time. Possibly, a greater number of intervention sessions and a longer time gap may increase the likelihood of finding significant results regarding these variables. Only two intervention sessions may not have been enough to show the significance of some variables, due to their marked intensity throughout the CT (e.g., depression and side effects) or to the underlying internal processes that take longer to set in (e.g., cognitive appraisal and cognitive functioning).

Highlights for Clinical Practice and Future Research

The main implication of this study is that essentials oils can be administered in clinical settings as a harmless therapy with positive effects on variables that are usually severely impaired during CT treatment. Its easy application favors its use in different clinical settings (e.g., CT treatment, radiation therapy, surgery, hospitalization) and in different oncological diseases. Facing the reality of polypharmacy in this population, this type of complementary therapy allows us to act on some CT negative effects with no need for additional chemicals. It can also be applied by health professionals, although requiring specific knowledge about essential oil properties, dosages, and routes of administration. Moreover, it can also be self-administered by patients at home during session intervals. These results reinforce some theories about the impact of the environment on health outcomes (Nightingale's environmental theory and the S-O-R paradigm).

This study stands out from previous research in the same field because the essential oils are analyzed from a symbiotic/dynamical perspective. Although most studies have demonstrated the efficacy of essential oils as an isolated variable, the present study showed the effect of essential oils by analyzing changes in the dynamics, internal and external, of the main variables of interest - anxiety, depression, and QoL - over time. Finally, another aspect that highlights this research study is the hedonic factor of the oil, as most studies with natural oils did not give participants the opportunity to select the essential oils to be inhaled (e.g., Lua et al., 2015). This factor is an important part of the effect (Schneider, 2016),

as only self-selected pleasant oils are expected to produce positive effects (Villemure et al., 2003), increasing adherence to inhalation during the intervention.

Limitations

The findings of this study should, however, be interpreted cautiously. First all, the participants were recruited from three hospitals in the northern region of Portugal, which may limit the generalization of these results. Second, patients with breast-conserving surgery were overrepresented in the sample. Finally, different types of cytostatics agents were included (Adriamycin-Cyclophosphamide-AC and 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide - FEC), which may have different impacts on the emotional level (Whisenant et al., 2020).

Conclusion

The results showed differences between the groups, with the intervention of essentials oils playing a moderating role in the relationship between need for help, necessity beliefs, emotional distress, and QoL with anxiety; need for help, pre-session cortisol and anxiety with QoL; and, finally, CT necessity beliefs with depression. The essential oils showed a greater effect on anxiety (primary outcome), which is important considering that it is the most common symptom in the course of chemotherapy (Ng et al., 2017). Likewise, negative bidirectionality between anxiety and QoL was observed in the primary outcomes, revealing the recursiveness of these variables, as shown in the transactional model of stress and coping by Lazarus and Folkman (1987).

Given the increasing incidence of cancer and the variety of available treatments, it would be interesting to have future works with similar purposes and similar design experiments, focusing on different cancer types. Different treatment types (e.g., radiotherapy) would also be of great interest. Also, given the reality of polypharmacy and its associated risks, it would be important to evaluate whether people who inhaled essential oils during CT had fewer drug prescriptions or lower dosages compared to those who did not inhale oils, not only throughout the treatment but also in the long term, during the survival time. The answer to this question would reinforce the clinical relevance about the usefulness of essential oils as a complementary therapy, with potential benefits for patients' health and for personal and public health system costs.

References

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Haes, J. C. J. M. d., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365–376. https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365

Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *5*(8), 601–611. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.007

Alwhaibi, M., AlRuthia, Y., Alhawassi, T. M., Almalag, H., Alsalloum, H., & Balkhi, B. (2020). Polypharmacy and comorbidities among ambulatory cancer patients: A cross-sectional retrospective study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, *26*(5), 1052–1059. https://doi.org/10.1177/1078155219880255

Andreotti, C., Root, J. C., Ahles, T. A., McEwen, B. S., & Compas, B. E. (2015). Cancer, coping, and cognition: A model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psycho-Oncology*, *24*(6), 617–623. https://doi.org/10.1002/pon.3683

Antonova, L., Aronson, K., & Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: From epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research: BCR*, *13*(2), 208. https://doi.org/10.1186/bcr2836

Barnato, S. E., & Gradishar, W. J. (2015). Biological subtypes of breast cancer. In J. Strauss, W. Small, & G. E. Woloschak (Eds.), *Breast cancer biology for the radiation oncologist* (pp. 1–6). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/174_2014_1043

Bickell, N. A., Weidmann, J., Fei, K., Lin, J. J., & Leventhal, H. (2009). Underuse of breast cancer adjuvant treatment: Patient knowledge, beliefs, and medical mistrust. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *27*(31), 5160–5167. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9773

Bigatti, S. M., Steiner, J. L., & Miller, K. D. (2012). Cognitive appraisals, coping and depressive symptoms in breast cancer patients. *Stress and Health*, *28*(5), 355–361. https://doi.org/10.1002/smi.2444

Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The Brief Illness Perception Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, *60*(6), 631–637. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020

Brooks, M. E., Kristensen, K., van Benthem, K. J., Magnusson, A., Berg, C. W., Nielsen, A., Skaug, H. J., Maechler, M., & Bolker, B. M. (2017). glmmTMB Balances Speed and Flexibility Among Packages for Zero-inflated Generalized Linear Mixed Modeling. *The R Journal, 9*(2), 378-400. https://doi.org/10.3929/ethz-b-000240890

Christensen, R. H. B. (2019). ordinal - Regression Models for Ordinal Data. (R package version 2019.12-10). [Computer software]. https://CRAN.R-project.org/package=ordinal

Efe Ertürk, N., & Taşcı, S. (2021). The effects of peppermint oil on nausea, vomiting and retching in cancer patients undergoing chemotherapy: An open label quasi–randomized controlled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, *56*, 102587. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102587

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, *144*(8), 1941–1953. https://doi.org/10.1002/ijc.31937

Figueiras, M., Marcelino, D. S., Claudino, A., Cortes, M. A., Maroco, J., & Weinman, J. (2010). Patients' illness schemata of hypertension: The role of beliefs for the choice of treatment. *Psychology & Health*, *25*(4), 507–517. https://doi.org/10.1080/08870440802578961

Gibbons, A., & Groarke, A. (2018). Coping with chemotherapy for breast cancer: Asking women what works. *European Journal of Oncology Nursing*, *35*, 85–91. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.06.003

Grassi, L., Meggiolaro, E., Berardi, M. A., Sirgo, A., Colistro, M. C., Andritsch, E., Montesi, A., Bertelli, T., Farkas, C., Caruso, R., Sabato, S., Massarenti, S., Linarez, E. J., & Nanni, M. G. (2017). Beliefs about medicines, doctor-patient relationship, and coping among European patients with cancer. *Psycho-Oncology, 26*(2), 282–285. https://doi.org/10.1002/pon.4125

Heitzmann, C. A., Merluzzi, T. V., Jean-Pierre, P., Roscoe, J. A., Kirsh, K. L., & Passik, S. D. (2011). Assessing self-efficacy for coping with cancer: Development and psychometric analysis of the brief version of the Cancer Behavior Inventory (CBI-B). *Psycho-Oncology*, *20*(3), 302–312. https://doi.org/10.1002/pon.1735

Helgeson, V. S., Snyder, P., & Seltman, H. (2004). Psychological and physical adjustment to breast cancer over 4 years: Identifying distinct trajectories of change. *Health Psychology*, *23*(1), 3–15. https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.1.3

Ho, S. S. M., So, W. K. W., Leung, D. Y. P., Lai, E. T. L., & Chan, C. W. H. (2013). Anxiety, depression and quality of life in Chinese women with breast cancer during and after treatment: A comparative

evaluation. *European Journal of Oncology Nursing*, *17*(6), 877–882. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.04.005

Horne, R., Chapman, S. C. E., Parham, R., Freemantle, N., Forbes, A., & Cooper, V. (2013). Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: A meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS ONE*, *8*(12), e80633. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080633

Horne, R., & Weinman, J. (1999). Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research*, *47*(6), 555–567. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00057-4

Hunger, M., Döring, A., & Holle, R. (2012). Longitudinal beta regression models for analyzing health-related quality of life scores over time. *BMC Medical Research Methodology*, *12*(1), 144. https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-144

Jafarimanesh, H., Akbari, M., Hoseinian, R., Zarei, M., & Harorani, M. (2020). The effect of peppermint (mentha piperita) extract on the severity of nausea, vomiting and anorexia in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Integrative Cancer Therapies*, *19*, 153473542096708. https://doi.org/10.1177/1534735420967084

Jones, J. M., Cheng, T., Jackman, M., Rodin, G., Walton, T., & Catton, P. (2010). Self-Efficacy, perceived preparedness, and psychological distress in women completing primary treatment for breast cancer. *Journal of Psychosocial Oncology,* *28*(3), 269–290. https://doi.org/10.1080/07347331003678352

Kharroubi, S. A. (2020). Analysis of sf-6d health state utility scores: Is beta regression appropriate? *Healthcare*, *8*(4), 525. https://doi.org/10.3390/healthcare8040525

Kuhlman, K. R., Irwin, M. R., Ganz, P. A., Crespi, C. M., Petersen, L., Asher, A., & Bower, J. E. (2017). Cortisol awakening response as a prospective risk factor for depressive symptoms in women after treatment for breast cancer. *Psychosomatic Medicine*, *79*(7), 763–769. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000499

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, *1*(3), 141–169. https://doi.org/10.1002/per.2410010304

Lee, J. Y., & Min, Y. H. (2018). Relationships between determinants of adjuvant endocrine therapy adherence in breast cancer. *BMC Women's Health, 18*(1). https://doi.org/10.1186/s12905-018-0522-3

Long, J. A. (2019). interactions: Comprehensive, User-Friendly Toolkit for Probing Interactions (R package version 1.1.0). [Computer software]. https://cran.r-project.org/package=interactions.

Lua, P. L., Salihah, N., & Mazlan, N. (2015). Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complementary Therapies in Medicine*, *23*(3), 396–404. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.009

Masaoka, Y., & Homma, I. (2011). Breathing for olfaction and emotions. In L. E. Weiss & J. M. Atwood (Eds.), *The biology of odors: Sources, olfaction and response* (pp. 295–307). Nova Biomedical.

Millar, K., Purushotham, A. D., McLatchie, E., George, W. D., & Murray, G. D. (2005). A 1-year prospective study of individual variation in distress, and illness perceptions, after treatment for breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research*, *58*(4), 335–342. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.10.005

Mitchell, A. J., Baker-Glenn, E. A., Granger, L., & Symonds, P. (2010). Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part I. initial validation of the Emotion Thermometers tool. *Psycho-Oncology*, *19*(2), 125–133. https://doi.org/10.1002/pon.1523

Murphy, C. C., Fullington, H. M., Alvarez, C. A., Betts, A. C., Lee, S. J. C., Haggstrom, D. A., & Halm, E. A. (2018). Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors: Polypharmacy and cancer survivors. *Cancer*, *124*(13), 2850–2857. https://doi.org/10.1002/cncr.31389

Ng, C. G., Mohamed, S., Kaur, K., Sulaiman, A. H., Zainal, N. Z., Taib, N. A., & MyBCC Study group. (2017). Perceived distress and its association with depression and anxiety in breast cancer patients. *PLOS ONE*, *12*(3), e0172975. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172975

Ozkaraman, A., Dügüm, Ö., Özen Yılmaz, H., & Usta Yesilbalkan, Ö. (2018). Aromatherapy: The effect of lavender on anxiety and sleep quality in patients treated with chemotherapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *22*(2), 203–210. https://doi.org/10.1188/18.CJON.203-210

Pais-Ribeiro, J., Pinto, C., & Santos, C. (2008). Validation study of the portuguese version of the QLC-C30-V.3. *Psicologia, Saúde & Doenças*, *9*(1), 89–102.

Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine*, *12*(2), 225–237. https://doi.org/10.1080/13548500500524088

Pereira, M. G., Pedras, S., & Machado, J. C. (2013). Validação do questionário crenças acerca da medicação em pacientes diabéticos tipo 2. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, *29*(2), 229–236. https://doi.org/10.1590/S0102-37722013000200012

Pereira, M., Moreira, C. S., Nogueira-Silva, C., Izdebski, P., & Pereira, M. G. (2021). Breast cancer post-surgical impact on women´s quality of life during chemotherapy treatment: A structural equation modelling approach. *European Journal of Cancer Care*, *30*(1). https://doi.org/10.1111/ecc.13349

Price, S., & Price, L. (2011). *Aromatherapy for health professionals E-Book*. Elsevier Health Sciences.

R Core Team (2019). "R: A language and environment for statistical computing". R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Retrieved from http://www.R-project.org/

Schmid-Büchi, S., Halfens, R. J. G., Müller, M., Dassen, T., & van den Borne, B. (2013). Factors associated with supportive care needs of patients under treatment for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, *17*(1), 22–29. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.02.003

Schneider, R. (2016). There is something in the air: Testing the efficacy of a new olfactory stress relief method (AromaStick®). *Stress and Health*, *32*(4), 411–426. https://doi.org/10.1002/smi.2636

Singer, S., Blettner, M., Kreienberg, R., Janni, W., Wöckel, A., Kühn, T., Felberbaum, R., Flock, F., & Schwentner, L. (2015). Breast cancer patients' fear of treatment: Results from the multicenter longitudinal study BRENDA II. *Breast Care*, *10*(2), 95–100. https://doi.org/10.1159/000381933

Smithson, M., & Verkuilen, J. (2006). A better lemon squeezer? Maximum-likelihood regression with beta-distributed dependent variables. *Psychological Methods*, *11*(1), 54–71. https://doi.org/10.1037/1082-989X.11.1.54

Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H. C., Hopwood, P., Cull, A., & Aaronson, N. K. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *14*(10), 2756–2768. https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.10.2756

Tamaki, K., Fukuyama, A. K., Terukina, S., Kamada, Y., Uehara, K., Arakaki, M., Yamashiro, K., Miyashita, M., Ishida, T., McNamara, K. M., Ohuchi, N., Tamaki, N., & Sasano, H. (2017). Randomized trial of aromatherapy versus conventional care for breast cancer patients during perioperative periods. *Breast Cancer Research and Treatment*, *162*(3), 523–531. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4134-7

Teixeira, R. J., Machado, J. C., Faria, S., Remondes-Costa, S., Brandão, T., Branco, M., Moreira, S., & Pereira, M. G. (2020). Brief emotional screening in oncology: Specificity and sensitivity of the emotion

thermometers in the Portuguese cancer population. *Palliative & Supportive Care*, *18*(1), 39–46. https://doi.org/10.1017/S1478951519000208

Van Der Pompe, G., Antoni, M. H., Mulder, C. L., Heijnen, C., Goodkin, K., De Graeff, A., Garssen, B., & De Vries, M. J. (1994). Psychoneuroimmunology and the course of breast cancer: An overview the impact of psychosocial factors on progression of breast cancer through immune and endocrine mechanisms. *Psycho-Oncology*, *3*(4), 271–288. https://doi.org/10.1002/pon.2960030404

Villemure, C., Slotnick, B. M., & Bushnell, C. M. (2003). Effects of odors on pain perception: Deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*, *106*(1), 101–108. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00297-5

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III)*. The Psychological Corporation.

Whisenant, M., Wong, B., Mitchell, S. A., Beck, S. L., & Mooney, K. (2020). Trajectories of depressed mood and anxiety during chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nursing, 43*(1), 22–31. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000670

Zhang, J., Zhou, Y., Feng, Z., Xu, Y., & Zeng, G. (2018). Longitudinal trends in anxiety, depression, and quality of life during different intermittent periods of adjuvant breast cancer chemotherapy. *Cancer Nursing*, *41*(1), 62–68. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000451

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Table 1.

Socio-demographic and clinical characteristics and balance per group

T1 (N = 112)	CG (N_{CG} = 56)	EG (N_{EG} = 56)	Differences between groups[d]
	Freq./ M (*SD*)	*Freq./ M* (*SD*)	Estimate, *p-value*
Sociodemographic variables			
Age	51.48 (10.34)	53.50 (10.22)	2.02, p = .295
Local residence:			
Urban	18	19	-0.08, p = .841
Rural	38	37	
Marital status:			
Married/cohabiting	45	43	0.213, p = .645
Unmarried[a]	11	13	
Education:			
Primary Studies	40	32	
Secondary studies	9	13	0.72, p = .071
University degree	7	11	
Professional Situation:			
Active	1	3	-1.14, p = .332
Not active	55	53	
Clinical variables			
Surgery type:			
Lumpectomy	45	44	0.11, p = .815
Mastectomy[b]	11	12	
Cancer Stage:			
T1	27	17	0.759, p = .055
T2	29	39	
Axillary lymph node dissection:			
Yes	29	25	0.29, p = .450
No	27	31	
Number of Chemotherapy Cycles/ Cytotoxic Drugs[c]			
4 cycles (AC)	18	18	
6 cycles (FEC-D)	15	9	0.36, p = .297
8 cycles (AC-D)	7	4	
16 cycles (AC-P)	16	25	
Breast Cancer Grade:			
1	7	6	
2	35	37	-0.01, p = .981
3	14	13	
Months since diagnosis:	2.79 (1.12)	2.96 (1.32)	0.06, p = .429
Psychological Variables			

QoL	71.45 (16.08)	74.4 (14.79)	0.13, $p = .356$
Anxiety	6.91 (4.09)	5.25 (3.53)	-0.28, $p = .076$
Depression	4.44 (3.63)	3.93 (2.94)	-0.11, $p = .504$

Note. M = Mean; *SD* = Standard Deviation; *Freq.* = Frequencies

[a] Include Single/separated/widowed/divorced

[b] Include modified radical mastectomy, single mastectomy and bilateral mastectomy.

[c] AC = Adriamycin-Cyclophosphamide; FEC-D = 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by Docetaxel; AC-D = Adriamycin-Cyclophosphamide followed by Docetaxel; AC-P = Adriamycin-Cyclophosphamide followed by Paclitaxel

[d] Estimate differences and significances were assessed through regression modelling. Appropriate regressions (with default links) were selected according to the dependent variable: normal (age), logistic (local residence, marital status, professional situation, surgery type, BC stage, axillary lymph node dissection), ordinal (education, CT cycles, BC grade), Conway-Maxwell-Poisson (months since diagnosis), and beta (QoL, anxiety, depression).

Table 2.

Main model coefficients that show significant between-group changes in the relationships involving the primary outcomes, from the T1 to T3.

PO	Model	Independent Variable	CG $\beta_{\text{Var x Mom}}$ (*p*-value) Group Ref. Level: CG	EG $\beta_{\text{Var x Mom}}$ (*p*-value) Group Ref. Level: EG	Difference $\beta_{\text{Var x Mom x EG}}$ (*p*-value) Group Ref. Level: CG
ANXIETY	M1	Baseline anxiety	β_1 = -0.13 (<.0001)***	β_2 = -0.05 (.1497)	β_3 = 0.09 (.0285)*
	M2	QoL	β_4 = -0.03 (<.0001)***	β_5 = -0.02 (.0082)**	β_6 = 0.02 (.0173)*
		CT necessity-beliefs	β_7 = 0.09 (.0012)**	β_8 = -0.01 (.8199)	β_9 = -0.10 (.0178)*
	M3	Distress	β_{10} = 0.22 (<.0001)***	β_{11} = 0.11 (.0014)**	β_{12} = -0.10 (.0454)*
	M4	Need for help	β_{13} = 0.16 (<.0001)***	β_{14} = 0.03 (.4769)	β_{15} = -0.13 (.0110)*
DEP.	M5	Baseline depression	β_{16} = -0.16 (<.0001)***	β_{17} = -0.05 (.1281)	β_{18} = 0.11 (.0223)*
	M6	CT necessity-beliefs	β_{19} = 0.07 (.0586)	β_{20} = -0.07 (.0676)	β_{21} = -0.14 (.0084)**
	M7	Baseline QoL	β_{22} = -2.98 (<.0001)***	β_{23} = -1.18 (.0665)	β_{24} = 1.80 (.0329)*
QoL	M8	Anxiety	β_{25} = -0.12 (<.0001)***	β_{26} = -0.05 (.0440)*	β_{27} = 0.07 (.0427)*
	M9	Need for help	β_{28} = -0.15 (<.0001)***	β_{29} = -0.03 (.3447)	β_{30} = 0.12 (.0159)*
		Pre-session cortisol	β_{31} = -0.01 (.6431)	β_{32} = 0.10 (.0034)**	β_{33} = 0.09 (.0016)**

Note. The reference level of the variable "Moment" is T1. The fourth and fifth columns show the difference from T1 to T3 for the CG and for the EG, respectively. The last column shows the difference between the fourth and fifth columns (small differences are due to rounding errors). Abbreviations: PO = Primary Outcome; CT = Chemotherapy; QoL = Quality of life; CG = Control Group; EG = Experimental Group; Mom = Assessment moment. Significance: $^{*}p < .05$; $^{**}p < .01$; $^{***}p < .001$.

Figure 1.

CONSORT diagram

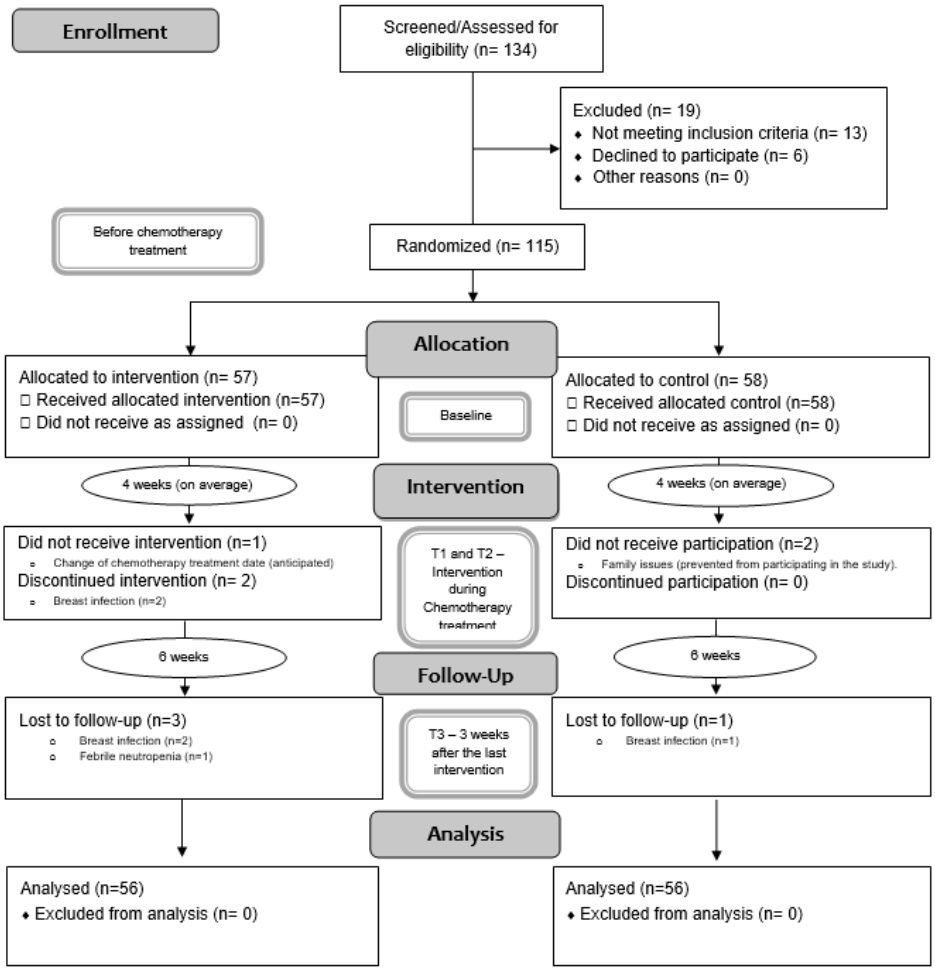
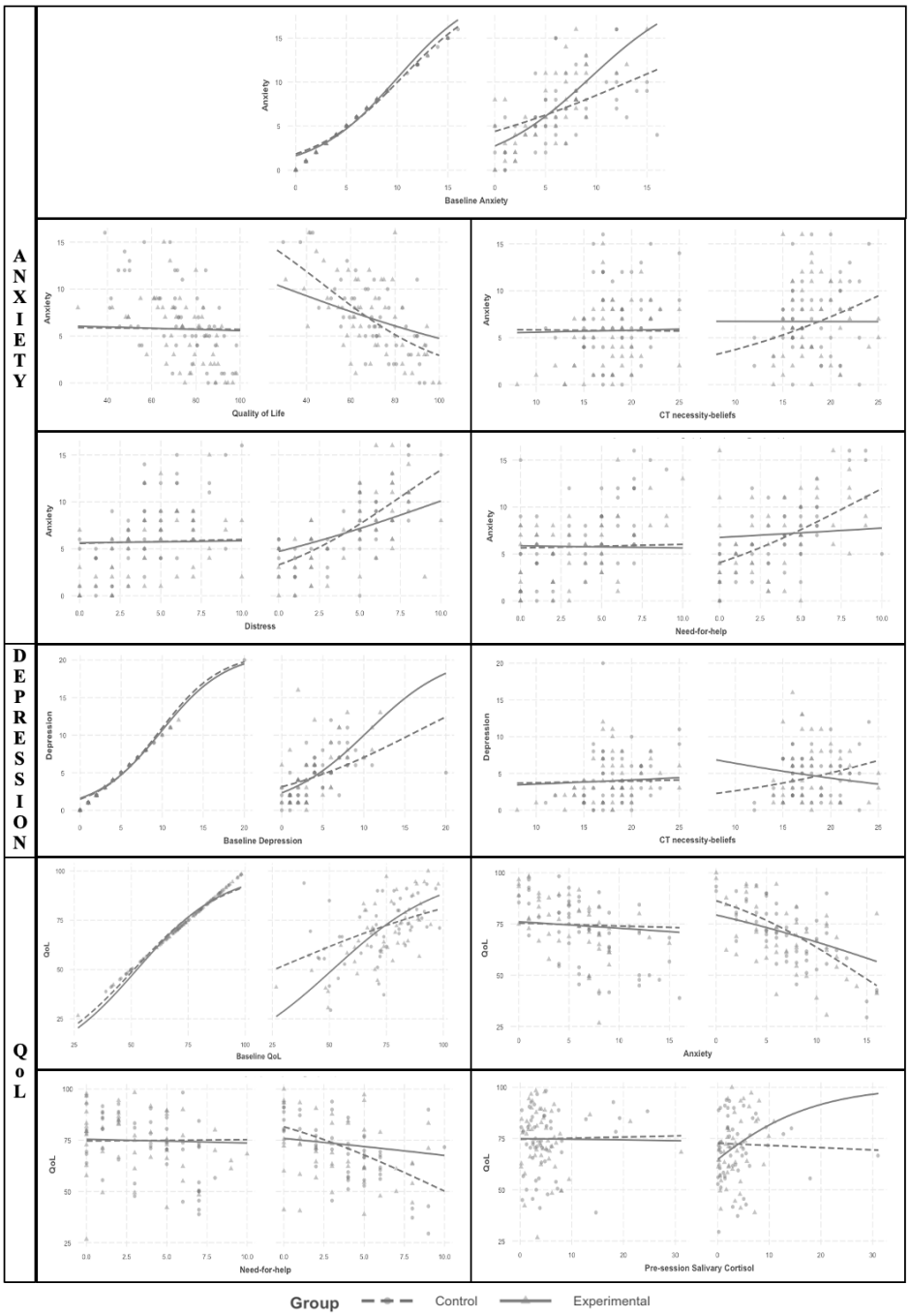


Figure 2.

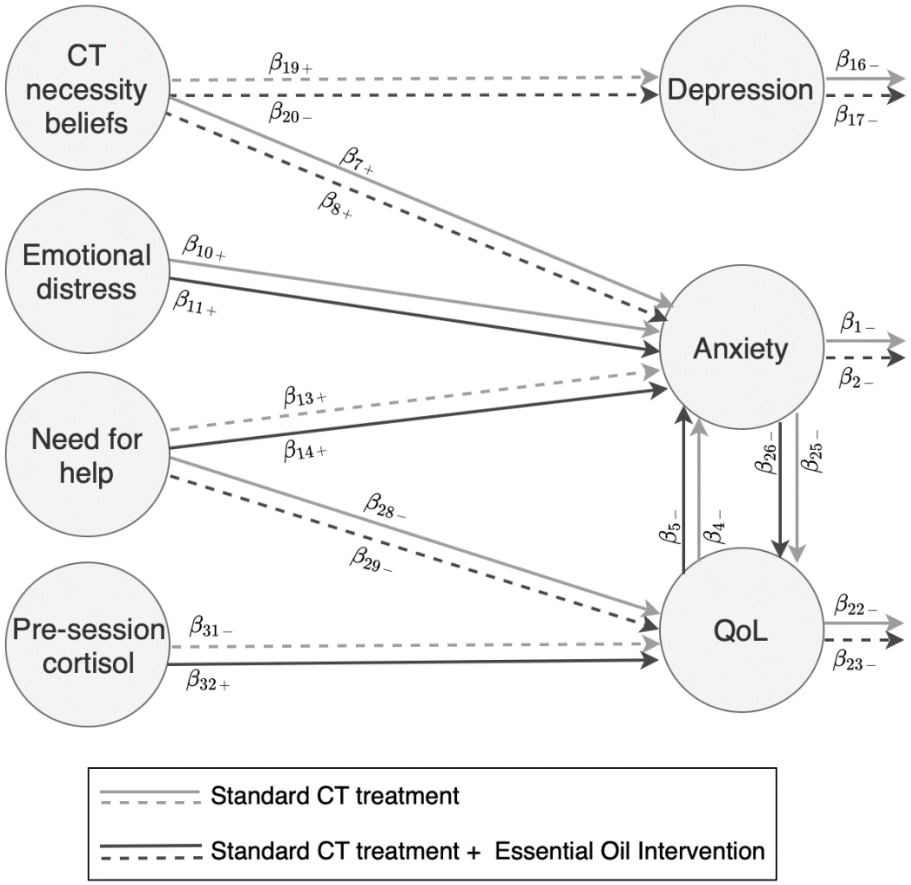
Relationships involving the primary outcomes where groups showed significant different variations from T1 (left) to T3 (right).



Note. Relationships involving the primary outcomes where groups showed significant different variations from T1 (left) to T3 (right). 1 - Baseline anxiety, baseline depression, baseline QoL: the essential oil intervention was able to preserve the average anxiety/depression/QoL patterns from T1 to T3. 2 - QoL and distress: at T3 it is observed a significant effect on anxiety for both groups (weaker in the EG). 3 - Anxiety: at T3 it is observed a significant effect on QoL for both groups (weaker in the EG). 4 - CT necessity-beliefs: at T3 it is observed a significant effect on anxiety/depression only for the CG. 5 - Need for help: at T3 it is observed a significant effect on anxiety/QoL only for the CG. 6 - Pre-session cortisol: at T3 it is observed a significant effect on QoL only for the EG.

Figure 3.

Network depicting between-group different variations from T1 to T3 in the relationships involving the primary outcomes.



Note. Network depicting between-group different variations from T1 to T3 in the relationships involving the primary outcomes. Relationship variations from T1 to T3 are represented by arrows between two variables. Changes in the internal dynamics (processes) of the primary outcomes are represented by outwards arrows (no-target arrows). Solid arrows represent significant changes and dashed arrows represent non-significant changes. Arrows are labelled with the corresponding change estimate, summarized in Table 2, along with its sign. In particular, when two arrows link the same variables in the same direction, the magnitude is weaker for the oil intervention group, except for pre-session cortisol.

APPENDIX: R CODES

```
bd <- Pereira_21a

library(glmmTMB)
library(interactions)
library(ordinal)
library(psych)

######### Table 1

dat <- bd[bd$time2==1, c("age", "rural",  "civil2", "escola2", "prof", "type", "state", "emptying", "cycles_tot", "degree", "duration", "qol",
"anx", "dep", "qolx", "anxx", "depx", "group")]

describeBy(dat, dat$group)

## Between-group differences

m<-glmmTMB(age ~ group, data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(rural ~ group, family=binomial, data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(civil2 ~ group, family=binomial, data=dat); summary(m)
m<-clm(factor(escola2) ~ group,  data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(prof ~ group, family=binomial, data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(type ~ group, family=binomial, data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(state ~ group, family=binomial, data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(emptying ~ group, family=binomial, data=dat); summary(m)
m<-clm(factor(cycles_tot) ~ group,  data=dat); summary(m)
m<-clm(factor(degree) ~ group,  data=dat); summary(m)
m<-clm(factor(duration) ~ group,  data=dat); summary(m)
m<-glmmTMB(duration ~ group, family=compois, data=dat); summary(m)
m <- glmmTMB(anxx ~ group, ziformula = ~ group, family=beta_family(link="logit"), data=dat); summary(m)
m <- glmmTMB(depx ~ group, ziformula = ~ group, family=beta_family(link="logit"), data=dat); summary(m)
m <- glmmTMB(qolx ~ group, family=beta_family(link="logit"), data=dat); summary(m)

######### Table 2

## Anxiety Models

m1 <- glmmTMB(anxx ~ anx1 * Group * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1, family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m1)
#m <- glmmTMB(anxx ~ anx1 * relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1, family=beta_family(link="logit"),
data=bd); summary(m)

m2 <- glmmTMB(anxx ~ (anx1 + qol + beliefs1) * Group * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1 + qol, family=beta_family(link="logit"),
data=bd); summary(m2)
#m <- glmmTMB(anxx ~ (anx1 + qol + beliefs1) * relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1 + qol,
family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m)

m3 <- glmmTMB(anxx ~ (anx1 + distress) * Group * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1, family=beta_family(link="logit"), data=bd);
summary(m3)
#m <- glmmTMB(anxx ~ (anx1 + distress) * relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1,
family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m)

m4 <- glmmTMB(anxx ~ (anx1 + ajuda) * Group * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1, family=beta_family(link="logit"), data=bd);
summary(m4)
#m <- glmmTMB(anxx ~ (anx1 + ajuda) * relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), ziformula = ~ anx1, family=bd); summary(m)


## Depression Models

m5<-glmmTMB(depx ~ dep1 * Group * time4 + (1 | id), ziformula = ~ dep1 , family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m5)
# m<-glmmTMB(depx ~ dep1 * relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), ziformula = ~ dep1 , family=beta_family(link="logit"),
data=bd); summary(m)
```

```
m6<-glmmTMB(depx ~ (dep1 + beliefs1 ) * Group * time4 + (1 | id), ziformula = ~ dep1 , family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m6)
# m<-glmmTMB(depx ~ (dep1 + beliefs1 ) * relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), ziformula = ~ dep1, family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m)

## QoL Models

m7 <- glmmTMB(qolx ~  qol1x* Group * time4 + (1 | id), family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m7)
#m <- glmmTMB(qolx ~  qol1x* relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m)

m8 <- glmmTMB(qolx ~  (qol1x + anx)* Group * time4 + (1 | id), family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m8)
# m <- glmmTMB(qolx ~  (qol1x + anx)* relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m)

m9 <- glmmTMB(qolx ~  (qol1x + cort_pre + ajuda)* Group * time4 + (1 | id), family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m9)
# m <- glmmTMB(qolx ~  (qol1x + cort_pre + ajuda)* relevel(Group, "Experimental") * time4 + (1 | id), family=beta_family(link="logit"), data=bd); summary(m)
```

7.3.Estudo 3

Pereira, M., Moreira, C., Nogueira-Silva, C., Dias, A., Izdebsky, P., & Pereira, M.G.

How Does a Hedonic Aroma Impact Long-Term Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women with Breast Cancer? A Cross-Lagged Panel Model Analysis

(Submitted manuscript)

How Does a Hedonic Aroma Impact Long-Term Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women with Breast Cancer? A Cross-Lagged Panel Model Analysis

Marta Pereira[1] M.D, Célia Moreira[2] Ph.D, Cristina Nogueira-Silva[3] Ph.D, Alberto C.P. Dias[4,5], Ph.D, Pawel Izdebsky[6] Ph.D, & M. Graça Pereira[1] Ph.D

Affiliations:

[1]Psychology Research Center (CIPsi), School of Psychology, University of Minho; Braga, Portugal.

[2]Faculty of Sciences and Center of Mathematics (FCUP & CMUP), University of Porto, Portugal.

[3]Life and Health Sciences Research Institute, School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; Life and Health Sciences Research Institute /3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga, Portugal and Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

[4]Centre of Molecular and Environmental Biology (CBMA), University of Minho, Braga, Portugal

[5]Centre of Biological Engineering (CEB), University of Minho, Braga, Portugal

[6]Institute of Psychology of the Kazimierz Wielki, University in Bydgoszcz, Poland.

Corresponding author:

M. Graça Pereira. **Address:** University of Minho, School of Psychology, Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal. **Email:** gracep@psi.uminho.pt

Funding Sources This study was conducted at the Psychology Research Centre (PSI/01662), School of Psychology, University of Minho, supported by the Foundation for Science and Technology (FCT) through the Portuguese State Budget (Ref.: UIDB/PSI/01662/2020) and a PhD fellowship awarded to first author (SFRH/BD/137321/2018 PHD Fellowship) supported by the FCT and European Social Fund (Human Capital Operational Programme–HCOP). The research of CSM was partially supported by CMUP, which is financed by national funds through FCT under the project with reference UIDB/00144/2020. CBMA was founded by "Contrato-Programa" UIDB/04050/2020, through the FCT I.P.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Portuguese League Against Cancer - Oporto Delegation, for their support in financing the purchase of the Smell Diskettes instrument, and to Natural Concepts Ltd Company (Santo Tirso, Portugal) for the provision of the essential oils.

Compliance with Ethical Standards

Human participants and/or animal rights: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Participants who agreed to participate in this study voluntarily signed an informed consent.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Objective: The present study evaluates the temporal relationship between anxiety, depression, and quality of life (QoL) (primary outcomes), and the impact of a hedonic aroma (essential oils) in this relationship.

Methods: This is a secondary analysis of a previously reported randomized controlled trial, with two groups: an experimental group (n=56), which was submitted to the inhalation of a self-selected essential oil during chemotherapy; and a control group (n=56), submitted only to the standard treatment. The hedonic aroma intervention occurred in the second (T1), third (T2), and fourth (T3) chemotherapy sessions, three weeks apart from each other The baseline assessment (T1) was before the intervention, during the fourth chemotherapy cycle (T3), and the follow-up (T4) assessments took place three months after the end of the treatment. Cross-lagged panel models were estimated in path analysis using structural equation modeling.

Results: Regarding the control group, the cross-lagged panel model showed that anxiety at T1 predicted anxiety at T3 which, in turn, predicted both QoL and depression at T4. In the experimental group, the hedonic aroma intervention was associated with stability of anxiety and QoL over time from T1 to T3, with no longitudinal prediction at T4.

Conclusions: For women undergoing standard chemotherapy treatment, anxiety was the main longitudinal precursor to depression and QoL three months after chemotherapy. Thus, essential oils could be a complement to chemotherapy treatment for women treated for early-stage BC as a way to improve long-term adjustment.

Trial registration: Clinicaltrials.gov (NCT03585218)

Keywords: Breast Cancer, Chemotherapy Treatment, Anxiety, Depression, Quality of Life

Introduction

Breast cancer (BC), the leading cancer disease in women worldwide (Ferlay et al., 2019), is a heterogeneous disease, with different treatments: systemic therapy (chemotherapy and hormone therapy) and local therapy (surgery and radiotherapy) used to improve patient survival outcomes (Cardoso et al., 2019). This increase in survival rates is associated with several long-term effects on patient's quality of life (QoL) due to treatment side-effects (Cardoso et al., 2019). For this reason, currently, the focus is not only on short-term adverse effects but especially on physical and psychological sequelae that can persist for a long time, even after cessation of treatments (Cardoso et al., 2019).

Throughout the disease trajectory, the moment of chemotherapy treatment (CT) is the most feared by women with BC (Singer et al., 2015), mainly due to its side effects (Zhang et al., 2018). Thus, CT is interpreted as a source of stress, manifested by increased levels of anxiety and depression (Ho et al., 2013; So et al., 2010). According to Lazarus and Folkman's (1984) transactional model of stress and coping, stressful experiences are understood as transactions that occur between the person and the environment. When environmental stimuli are perceived (primary appraisal) as threatening, challenging, or harmful (i.e., stressful), individuals evaluate (secondary appraisal) the resources available to alleviate the effects of these stimuli. If environmental demands exceed personal resources, well-being is affected. Thus, this cognitive appraisal and the coping style initiated will have an impact on immediate outcomes (such as affect and physiological changes), which extend over time and may affect health outcomes, such as psychological functioning and QoL.

The prevalence of depression and anxiety symptoms in women with BC is high, both during (Ho et al., 2013; So et al., 2010) and after treatment (Maass et al., 2015). More specifically, during CT, symptoms of anxiety and depression are higher, especially after the third treatment cycle (Zhang et al., 2018), probably due to increased side effects. Symptoms tend to increase again at the end of treatment, possibly due to concerns about treatment efficacy, re-entry into daily life, as well as fear of recurrence (Allen et al., 2009; Zhang et al., 2018), influencing psychosocial functioning and QoL outcomes (Knobf, 2011).

The concomitance between anxiety and depression symptoms, during CT, is also frequent among women with BC (So et al., 2010), as corroborated by the Clark and Watson's (1991) tripartite model. The literature also highlights the high correlation between anxiety and depression as a a strong predictor of QoL (Ho et al., 2013; So et al., 2010; Taira et al., 2011).

Throughout the CT, QoL tends to decrease as treatment cycles increase (Sultan et al., 2017). This decrease in QoL can persist over a long period (up to 10 years after diagnosis) (Hamer et al., 2017).

During this period, women are also exposed to a high chemical burden resulting from cancer treatment medication, as well as from previous medication to control comorbidities (e.g., diabetes, hypertension, dyslipidemia). In fact, polypharmacy is very prevalent among cancer patients (Alwhaibi et al., 2020) and, despite being a necessary resource, it may entail risks (Balducci et al., 2013) and worsen long-term health outcomes (Keats et al., 2021). In this sense, the use of harmless and natural complementary therapies may be extremely important in mitigating the chemical burden. Essential oils have been used for thousands of years and are reported to provide a variety of benefits, especially on physical and psychological well-being of humans (Ali et al., 2015), as evidenced in some clinical studies

(Jafarimanesh et al., 2020; Lua et al., 2015; Ozkaraman et al., 2018). In fact, the olfactory cortex is the only sensory system that has a direct relationship with the limbic system, playing an important role in emotional processing (Masaoka & Homma, 2011).

In a previous study (Pereira et al., submitted), a negative bidirectionality between anxiety and QoL, and a positive unidirectionality between depression and anxiety were found. According to Lazarus and Folkman's (1987) transactional model of stress and coping, variables can be recursive, i.e., antecedent variables can assume themselves as outcomes and vice versa. This recursion was also found in a recent study with diabetics, which found a negative bidirectionality between anxiety, depression, and QoL (Liu et al., 2020). These types of prospective analyses regarding these outcomes throughout BC treatment are rare (Kim et al., 2019), demonstrating its clinical relevance. Likewise, the model of Lazarus and Folkman (1987) explains how psychosocial functioning, psychological well-being, and physical health develop over the long term in the face of stress, but does not address how these long-term adaptational outcomes influence each other. However, the authors mention there may be direct relationships between the long-term results (Lazarus & Folkman, 1984).

The present study has the following objectives: (1) to assess the temporal relationship between anxiety, depression, and quality of life, in the control and the experimental group; (2) to assess whether there is an impact of essential oils on this longitudinal relationship by establishing a comparison between the groups; and (3) to outline a hypothetical theoretical model that illustrates the action of the hedonic aroma on anxiety, depression and QoL, based on Lazarus and Folkman's transactional model of stress and coping. The answers to these objectives can help health professionals understand how these long-term relationships progress, with the aim of intervening earlier in this relationship, suppressing the long-term relational cascade.

Methods

Study design

This is a secondary analysis of a previously reported randomized controlled trial (RCT) (ClinicalTrials.gov registration: NCT02405962) (Pereira et al., submitted) conducted in three hospitals in the northern region of Portugal between February 2017 and April 2019.

This study was approved by the Ethics Committees of the three hospitals where data collection took place (Approvals: ref.39/2017; n°9/2016; CESHB 015/2016). Informed consent was provided by all participants. All study procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (World Medical Association., 2013). There was no change in methods after the start of the intervention.

Sample Size, Participants and Randomization

Sample size calculation was performed using norms for RCT studies. The difference of 10 points between the groups, with a population standard deviation of 15.43, according to previous study data (Lua et al., 2015), and the alpha level of 0.05, an effect size of 0.65 and power of 90 %, was assumed for the primary outcome, namely QoL scales. Thus, a total of 100 participants (50 participants per group) had to be included.

Eligible participants were women ≥ 18 years old with stage I and II BC who had level 0-2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance Status, and had adjuvant CT scheduled. Participants with psychiatric illness or cognitive deficit, as reported in their medical records, compromised olfactory function (cut-off = 6 through smell diskettes), and with low health literacy were excluded.

Of the 134 eligible patients, 19 were excluded from participating in this study, while 115 patients were eligible, included, and randomized (intervention group: n = 57; control group: n = 58). Participants were randomly assigned to the intervention or control group through an allocation ratio of 1:1, using sealed envelopes. After randomization, the balance conditions between the two groups on baseline were ensured (see Table 1, Pereira et al., submitted). The study ended up with a total of 112 participants, equally distributed between the two groups. This study has a non-probabilistic sample, consisting of 56 participants from the control group (CG) and 56 participants from the experimental group (EG).

Insert Figure 1 – CONSORT Diagram

Intervention

Because of their positive effects on anxiety and depression, and their safety and lack of reported side-effects, bergamot (Citrus bergamia), geranium (Pelargonium graveolens), and mountain pepper (Litsea cubeba) essential oils were used (Ali et al., 2015). The essential oils were pure natural plant certified ones and were cultivated in Italy (bergamot), Egypt (geranium), and China (mountain pepper). Three drops were used in each salivary roll, renewable every thirty minutes, during two hours of CT session.

The intervention started during the second cycle of CT (T1 moment), where the EG, in addition to the standard CT, inhaled a hedonic aroma that the patient herself has selected from three types of essential oils (e.g., bergamot, mountain pepper, and geranium). This self-selection constitutes an

important part of the positive effects of essential oils (Schneider, 2016). In turn, GC was only treated with standard CT.

The participants of the EG were asked, as they received the CT, to inhale the selected essential oil until the end of the treatment (about two hours) under occasional monitoring by the researcher. In order to prevent the EG contacting the researcher more times to renew the essential oil application, which could bias the results, the researcher contacted the CG and EG participants 4 times during the CT.

The intervention occurred during three CT sessions (second, third, and fourth cycles). For inhalation, and since the more directly the odoriferous molecules are applied to the nose, the greater their impact on the body (Schneider, 2016), it was decided to use cotton rolls impregnated with three drops of the oil selected by the participant.

Measurements

For this secondary analysis, the focus was on anxiety, depression, and QoL, which were described as primary outcomes on the main RCT (Pereira et al., submitted).

The *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al., 1993; Pais-Ribeiro et al., 2008), assessed quality of life in cancer patients through 30 items divided into five functional scales (physical, social, emotional, cognitive, and role); three symptom scale (fatigue, pain, and nausea/vomiting); a global health and QoL scale and six single items (dyspnea, insomnia, appetite, constipation, diarrhoea, and financial difficulties). Responses to the items are scored on a 4-point scale, where higher scores represented a better QoL. In this study, only the global scale was used and the Cronbach's alpha was .91.

The *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* (Zigmond & Snaith, 1983; Pais-Ribeiro et al., 2007) includes 14 items and two subscales: anxiety and depression. Each subscale has seven items which scored on a 4-point Likert scale (0–3). A high score in each subscale indicates more anxiety and depression. In this study the two subscales were used. Cronbach's alpha in the Portuguese version was .76 for the anxiety subscale and .82 for the depression subscale. In this study the Cronbach's alpha was .88 for the anxiety and .91 for the depression one.

Other Pre-specified Outcome Measures

Prior to randomization, patients' sociodemographic and clinical information (e.g., age, sex, education level, marital status, occupation, type of surgery, disease stage, number of planned cycles, tumour grade, sentinel lymph node, and molecular markers), functional performance assessed by the

ECOG Performance Status (to assist in the inclusion criteria) (Oken et al., 1982); screening of olfaction using the Smell Diskettes (Simmen et al., 1999), and patient's literacy assessed by the Short Assessment of Health Literacy (Lee et al., 2010) were collected.

Data collection procedure

After the oncology consultation, the eligible candidates and who accepted to participate in this study were enrolled in both arms. Assessments consisting of self-report questionnaires and salivary cortisol collection took place at three points in time: at the second cycle of CT(T1), at the fourth cycle of CT (T3), as well as three months after the end of CT (T4; post-intervention). Specifically, the baseline moment (T1) corresponds to the beginning of the intervention with the oils, however, the baseline variables were evaluated before the beginning of the CT in order to assess the impact of the first cycle without the intervention of oils.

Data Analysis

Statistical analyses were performed using R statistical environment (Rstudio, version 3.6.2, R Core Team, 2019), with packages "lavaan" (Rosseel, 2012) and "semTools" (Jorgensen et al., 2020). Autoregressive and cross-lagged structural equation modelling (SEM) was employed to determine the time-related associations between anxiety, depression, and QoL. SEM methodology is a simple statistical tool that allows analysing multiple relationships simultaneously.

A 3-wave autoregressive cross-lagged model with three variables (anxiety, depressions, and QoL) was specified. The objective was to understand whether the experimental and the control groups presented different significant time-related connections in this model. Thus, the theoretical model was assessed for each group, independently. Notice that more sophisticated statistical modelling tools could be used in the assessment of further between-group differences; however, for the purposes of this article, this simpler analysis was preferred, as it avoids complex results and has direct interpretations. For the sake of simplicity, all variables were considered as a single measured variable, in a total parceling form (sum). To compare the relative strengths of the multiple relationships in such models, the standardized estimates were used. Due to attrition and data deviations from normality, the bootstrap standard errors were computed. Figure 2 outlines the theoretical model and its parameter estimation for each group, separately.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics

The sociodemographic and clinical characteristics of the sample (N = 112) are shown in Table 1. Concerning these characteristics, there were no significant differences between the intervention group and the control group ($p < .05$).

Insert Table 1

Longitudinal predictions between anxiety, depression and QoL

The examination of the parameters showed that anxiety at T1 is a temporal predictor of anxiety at T3 ($\beta_{anx,CG}$= .42, 95% CI = [.01, .81]; $\beta_{anx,EG}$ = .81, 95% CI = [.45, 1.00]). Thus, higher scores in anxiety at T1 were associated with higher scores of anxiety during CT (T3). A similar situation occurs for QoL ($\beta_{QoL,CG}$ = .54, 95% CI = [.18, .89]; $\beta_{QoL,EG}$ = .74, 95% CI = [.48, .97]), with worse scores of QoL at T1 being associated worse scores of QoL during CT (T3).

For the EG, QoL at T3 was also a temporal predictor of QoL at T4 (β =.44, 95% CI = [.02, .81]). Therefore, worse scores of QoL at T3 were associated with worse scores of QoL three months after the end of CT (T4), in this group. Finally, for the CG, anxiety at T3 was able to predict depression (β_{dep} = .63, 95% CI = [.06, 1.00], β_{QoL} = -.49, 95% CI = [-.97, -.02]) in future time points, more specifically, at T4. Thus, in this group, higher anxiety scores at T3 were associated with higher depression scores and worse QoL scores three months after the end of the treatment (T4). Therefore, for women who underwent a standard CT treatment, anxiety at T1 was able to predict anxiety six weeks later (T3), which in turn was able to predict future depression and QoL, three months after the end of the treatment. In this regard, anxiety acquires the primary role as a long-term temporal precursor.

The autoregressive coefficients of these models allowed to evaluate stability across time. In fact, higher coefficients indicate higher stability or more influence from previous time points. In these cross-lagged models, in general, stability decreases over time for all variables and for both groups (this means that the influence from previous time points becomes weaker over time). The highest stability was observed regarding anxiety and QoL in the EG during essential oil intervention (from T1 to T3).

Figure 2 – Cross-Lagged Model

Discussion

This study aimed to evaluate the longitudinal relationship between anxiety, depression, and QoL in the CG and the EG. Moreover, the purpose was also to assess whether there is an impact of essential oils in this temporal relationship, by comparing the groups. Overall, the secondary analysis of a previously reported RCT, performed through a cross-lagged model, demonstrated temporal differences between groups, in relation to the primary outcomes of that previous study, i.e, anxiety, depression, and QoL. In the CG was found that anxiety at T1 is a temporal precursor to anxiety at T3 and that this a strong predictor of depression and QoL at T4, which is expected according to the literature (Taira et al., 2011).

The importance of anxiety as a major precursor to depression and QoL in later time points is expected, since it is the most prevalent symptom during CT, especially during the first cycles (Zhang et al., 2018). In the EG, this precursor role of anxiety for long-term depression and quality of life was not found. This finding seems to be justified by the greater stability (influence from the previous time points) regarding anxiety in the EG which, in turn, may be attributed to the oil intervention. This fact is corroborated by other studies reporting that essential oils can improve anxiety (Ozkaraman et al., 2018).

Considering that anxiety is an independent factor in predicting BC recurrence and survival (Wang et al., 2020), the results are clinically important as they highlight the importance of early intervention in anxiety. In fact, anxiety tend to increase in the first treatment cycles (e.g., Zhang et al., 2018), and so, it is important to promote stability on anxiety early on, as a way to mitigate long-term depression and reduced QoL.

The results seem to emphasize the buffer role of essential oils (Pereira et al., submitted), which may affect the adjustment to the disease trajectory (Lazarus & Folkman, 1987) through the main precursor of this relationship.

In this study it was also found that the influence anxiety, depression and QoL at prior times decreased over time. However, the greatest stability across time was found in the EG, for anxiety and QoL during the intervention (from T1 to T3). The last result reinforces the action of essential oils as providing temporal stability on anxiety and QoL. However, from T3 to T4, since there was only one intervention session and the time gap was longer (about 5 months, on average), the EG also lost stability during that period of time. Thus, the results seem to suggest that if the aroma hedonic intervention was longer, stability on anxiety and QoL from T3 to T4 would probably be greater.

Likewise, this study revealed how the outcome variables influenced each other over time, corroborating the direct relationships highlighted by Lazarus & Folkman (1987). However, the influence of the variables over time occurs in a unidirectional way, and there are no reciprocal relationships between

the variables. Nevertheless, we believe that this interpretation needs some caution since, if there were additional assessment moments, this recursiveness could eventually become evident.

As a way to explain the theoretical foundations that can support the results of statistical differences between the groups, we hypothesized an explanatory model based on the symbiosis between Lazarus and Folkman's (1987) model and neuroscience fundamentals (e.g., Lovallo & Buchanan, 2017; Lovallo, 2011; Lovallo, 2016; Murison, 2016). Thus, we outlined two theoretical models: a model for the CG (see figure 3) and a model for the EG (see figure 4). The two hypothesized models are similar, except the essential oil inhalation input in the EG, which act at the life stress of these women.

In this sense, psychological stress, arising from various sources of stress, triggers a complexity of events at the Central Nervous System (CNS) level. This will be represented in this model, based on the literature (Lovallo, 2011, 2016), through four relational stages: Stage I, characterized by the input of sensory stimuli from the surrounding environment and the respective processing of this information; Stage II, which includes cognitive appraisal and stress responses (emotional and coping), resulting from the prefrontal and limbic system interaction; Stage III, which consists of the initiation of autonomic and endocrine responses through the hypothalamus and brainstem, and cognitive reappraisal (cortex and limbic system); and Stage IV, which includes the peripheral nervous system with the body expression of emotions and stress reactions.

In fact, in stage I, individuals are continuously exposed to various sources of stress in their surrounding environment (Fujiwara, 2002). Environmental variables influence the way we behave and feel (Turley & Milliman, 2000). External sensory information is transmitted from the sensory organs (eyes, nose, skin, ears, tongue - peripheral nervous system) to the thalamus (central nervous system) (Lovallo, 2016). Subsequently, it will be relayed by two pathways: the thalamo-amygdala's pathway and the thalamo-cortico-amygdala's pathway (Murison, 2016). The responses of the amygdala to these inputs may be innately programmed, or acquired through conditioning, resulting from a learning process over time (Amaral, 2002) without the involvement of higher functions. Thus, the amygdala can send signals, through its projections, to the brainstem and hypothalamus (Rolls, 2014) and elicit autonomic and endocrine responses without being subjected to a more elaborate and conscious evaluation (Murison, 2016), as advocated in the model of Lazarus and Folkman (1987).

Likewise, and more slowly, the thalamo-cortico-amygdala's pathway with reciprocal projections arises, in which the amygdala, together with the hippocampus, can receive various inputs from areas of the thalamus, cortical areas, including polysensory areas (Murison, 2016), and the prefrontal cortex that will elicit greater cognitivity (including working memory and decision-making) and awareness of the

primary and secondary appraisal, advocated by Lazarus and Folkman (1984). However, purely cognitive processes are emotionally further elaborated through the convergence of the amygdala and hippocampus with areas such as the bed nucleus of the stria terminalis, nucleus accumbens, medial prefrontal cortex, and anterior cingulate gyrus (Amaral et al., 1992; Lovallo, 2016). At the so-called limbic-prefrontal junction, external events are consciously evaluated with emotional and motivational meaning, triggering sentimental states and the initiation of behavioral coping (Lovallo & Buchanan, 2017). The outcomes, stemming from stage II, interact with stage III, namely, with the hypothalamus acting at the level of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) with a slower response, and at the sympathetic nervous system (SNS) with a faster response (Murison, 2016). Also at stage III, there may be a parallel cognitive reappraisal (Lazarus & Folkman, 1984), to regulate the person's emotional state, based on the initial assessment of the event and the coping strategies developed. Thus, this reappraisal can change the initial evaluations and the affective states resulting from them (Lazarus & Folkman, 1984). Finally, in stage IV, the outputs will be transmitted, descending pathways from the brainstem to the muscles and viscera of our bodies. This transaction includes structures such as the paragigantocellular nucleus, the nucleus of the solitary tract, the intermediolateral cell column, and the pituitary, and adrenal gland (Lovallo & Buchanan, 2017; Lovallo, 2016).

Responses to psychological and physiological stress are generally considered adaptive, as stage III and IV activation prepares the individual to survive a threat (Andreotti et al., 2015). However, there are contexts, in which individuals are submerged in prolonged stress exposure, negatively affecting health outcomes during their illness due to their heterogeneous and long-lasting trajectory. The process of physiological overload due to chronic reactivity, called allostatic load, translates into difficulties in adapting to psychological stress (Andreotti et al., 2015).

Considering that the emotional responses formed in stage II determine the results for stage III and, ultimately, the body's response to stress (stage IV), the intervention with the essential oils sought to act on stage I and II in order to affect and alter the emotional response of women with BC, with implications for the physiological reactivity and health (Lovallo, 2011). Based on these premises, a new and neutral stimulus was introduced in the EG, namely the essential oils, along with external sources of stress, to affect stage I of the model. As shown in the model hypothesized for the EG, olfactory information is transmitted directly to the amygdala without projecting to the thalamus, unlike the other sensory stimuli (Masaoka & Homma, 2011). Thus, olfactory stimuli act directly on affective states, without necessarily passing through the sieve of cognitive appraisal, through pathways that allow for purer and less diminished signal processing (Masaoka & Homma, 2011). Therefore, according to the results of the

present study, we can hypothesize that a simple hedonic essential oil may have elicited changes in emotional reactions (stage II), which, in turn, elicited physiological reactions (stage III), interrupting the internal cascade of cognitive, emotional, and physiological events expected in the face of a stressor such as BC and its treatment. This hypothesis is reinforced by the results found in the CG, which corroborate the psychoneuroimmunology (PNI) paradigm (McCain et al., 2005) and integrate a system of interactions between psycho-behavioral and neuroendocrine-immunological processes that affect the dynamics of health sustained in continuous stress-disease relationships (McCain et al., 2005). Therefore, by altering affective states and thus behavior (e.g., coping) a more positive cognitive reappraisal of the event (e.g., treatment) may be promoted. However, the effects of essential oils can also be subject to cognitive appraisal through a slower pathway (Murison, 2016), interfering with the symbiosis between cognition and emotion guided in primary and secondary appraisal. Thus, in light of the hypothesized model, future studies should focus on the analysis of cognitive appraisal to understand at which moment it is more important to intervene throughout the disease trajectory and its impact on emotional responses and psychosocial adaptation over time. Future studies should also focus on evaluating the impact of essential oils in a long-term cognitive assessment process to promote a more positive cognitive reappraisal.

Insert Figure 3 and 4

Limitations and Conclusion

The current study has several strengths, including a randomized design, self-selection of essential oils, reduced dropouts, and long-term (an average of 9 months after diagnosis) follow-up data; however, some limitations need to be acknowledged. Firstly, data were obtained through self-report measures which may be influenced by social desirability factors. Secondly, direct pathways between anxiety, depression, and QoL were tested over time, without considering other possible sociodemographic and clinical mediators/covariates, such as disease duration, number of cycles, and age, that could interfere with these pathways. Finally, the sample included stage 1 and 2 of the disease and mostly with breast-conserving surgery and, therefore, the results cannot be generalized to all BC patients, requiring caution in their interpretation.

This study is one of the first in the literature to examine temporal reciprocal relationships between anxiety, depression, and quality of life in women with early-stage BC, suggesting that, in a standard CT, anxiety at the third cycle is the main temporal precursor to anxiety throughout the treatment, which in turn is the main temporal predictor of depression and QoL three months after CT. Moreover, during the

intervention period (from T1 to T3), women who inhaled essential oils showed higher stability over time regarding anxiety and QoL, which is in line with previous results found in the RCT study (Pereira et al., submitted). Thus, the results showed that essential oils may be a complement to chemotherapy in women treated for early-stage BC as a way to improve their long-term adjustment. However, more research is needed to corroborate the mechanisms of the effects hypothesized in this study and to explore how they can be further maximized and better perpetuated over time, probably with a longer intervention program, that is, with a higher number of oil inhalation sessions.

References

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Haes, J. C. J. M. d., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365–376. https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365

Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *5*(8), 601–611. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.007

Allen, J. D., Savadatti, S., & Gurmankin Levy, A. (2009). The transition from breast cancer 'patient' to 'survivor'. *Psycho-Oncology*, *18*(1), 71–78. https://doi.org/10.1002/pon.1380

Alwhaibi, M., AlRuthia, Y., Alhawassi, T. M., Almalag, H., Alsalloum, H., & Balkhi, B. (2020). Polypharmacy and comorbidities among ambulatory cancer patients: A cross-sectional retrospective study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, *26*(5), 1052–1059. https://doi.org/10.1177/1078155219880255

Amaral, David G. (2002). The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: Implications for understanding social anxiety. *Biological Psychiatry*, *51*(1), 11–17. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01307-5

Amaral, D.G., Price, J. L., Pitkänen, A., & Carmichael, T. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In J. Aggleton (Ed.), *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction.* (pp. 1–66). Wiley-Liss.

Andreotti, C., Root, J. C., Ahles, T. A., McEwen, B. S., & Compas, B. E. (2015). Cancer, coping, and cognition: A model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline: Cancer, coping, and cognition. *Psycho-Oncology*, *24*(6), 617–623. https://doi.org/10.1002/pon.3683

Balducci, L., Goetz-Parten, D., & Steinman, M. A. (2013). Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Annals of Oncology*, *24*, 36–40. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt266

Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *30*(10), 1674. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189

Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(3), 316–336. https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, *144*(8), 1941–1953. https://doi.org/10.1002/ijc.31937

Fujiwara, R. (2002). Psychoneuroimmunological benefits of aromatherapy. *International Journal of Aromatherapy*, *12*(2), 77–82. https://doi.org/10.1016/S0962-4562(02)00031-0

Hamer, J., McDonald, R., Zhang, L., Verma, S., Leahey, A., Ecclestone, C., Bedard, G., Pulenzas, N., Bhatia, A., Chow, R., DeAngelis, C., Ellis, J., Rakovitch, E., Lee, J., & Chow, E. (2017). Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *25*(2), 409–419. https://doi.org/10.1007/s00520-016-3417-6

Ho, S. S. M., So, W. K. W., Leung, D. Y. P., Lai, E. T. L., & Chan, C. W. H. (2013). Anxiety, depression and quality of life in Chinese women with breast cancer during and after treatment: A comparative evaluation. *European Journal of Oncology Nursing*, *17*(6), 877–882. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.04.005

Jafarimanesh, H., Akbari, M., Hoseinian, R., Zarei, M., & Harorani, M. (2020). The effect of peppermint (mentha piperita) extract on the severity of nausea, vomiting and anorexia in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Integrative Cancer Therapies*, *19*, 1534735420967084. https://doi.org/10.1177/1534735420967084

Jorgensen, T. D., Pornprasertmanit, S., Schoemann, A. M., & Rosseel, Y. (2020). semTools: Useful tools for structural equation modeling. R package version 0.5-3.

Keats, M. R., Cui, Y., DeClercq, V., Grandy, S. A., Sweeney, E., & Dummer, T. J. B. (2021). Burden of multimorbidity and polypharmacy among cancer survivors: A population-based nested case–control study. *Supportive Care in Cancer*, *29*(2), 713–723. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05529-3

Kim, J. H., Paik, H.-J., Jung, Y. J., Kim, D., Jo, H. J., Lee, S., & Kim, H. Y. (2019). A prospective longitudinal study about change of sleep, anxiety, depression, and quality of life in each step of breast cancer patients. *Oncology*, *97*(4), 245–253. https://doi.org/10.1159/000500724

Knobf, M. T. (2011). Clinical update: Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Seminars in Oncology Nursing*, *27*(3), e1–e14. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.05.001

Lazarus, R., & Folkman, S. (1984). *Stress appraisal and coping*. Springer.

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, *1*(3), 141–169. https://doi.org/10.1002/per.2410010304

Lee, S.-Y. D., Stucky, B. D., Lee, J. Y., Rozier, R. G., & Bender, D. E. (2010). Short Assessment of Health Literacy-Spanish and English: A comparable test of health literacy for Spanish and English speakers. *Health Services Research*, *45*(4), 1105–1120. https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2010.01119.x

Liu, X., Haagsma, J., Sijbrands, E., Buijks, H., Boogaard, L., Mackenbach, J. P., Erasmus, V., & Polinder, S. (2020). Anxiety and depression in diabetes care: Longitudinal associations with health-related quality of life. *Scientific Reports*, *10*(1), 8307. https://doi.org/10.1038/s41598-020-57647-x

Lovallo, W., & Buchanan, T. (2017). Stress hormones in psychophysiological research: Emotional, behavioral, and cognitive implications. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology, Fourth Edition* (pp. 465–494). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/9781107415782.021

Lovallo, W. R. (2016). Central Nervous System Integration of the Psychological Stress Response. In W. R. Lovallo (Ed.), *Stress and Health: Biological and Psychological Interactions* (third, pp. 85–114). Sage Publishing.

Lovallo, W. R. (2011). Do low levels of stress reactivity signal poor states of health? *Biological Psychology*, *86*(2), 121–128. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.01.006

Lua, P. L., Salihah, N., & Mazlan, N. (2015). Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complementary Therapies in Medicine*, *23*(3), 396–404. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.009

Maass, S. W. M. C., Roorda, C., Berendsen, A. J., Verhaak, P. F. M., & de Bock, G. H. (2015). The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. *Maturitas*, *82*(1), 100–108. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010

Masaoka, Y., & Homma, I. (2011). Breathing for olfaction and emotions. In Logan. E. Weiss & J. M. Atwood (Eds.), *The Biology of Odors: Sources, Olfaction and Response* (pp. 295–307). Nova Biomedical.

McCain, N. L., Gray, D. P., Walter, J. M., & Robins, J. (2005). Implementing a comprehensive approach to the study of health dynamics using the psychoneuroimmunology paradigm. *ANS. Advances in Nursing Science*, *28*(4), 320–332. https://doi.org/10.1097/00012272-200510000-00004

Murison, R. (2016). The Neurobiology of Stress. In M. al'Absi & M. A. Flaten (Eds.), *Neuroscience of pain, stress, and emotion* (pp. 29–49). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, *5*(6), 649–655.

Pais-Ribeiro, J., Pinto, C., & Santos, C. (2008). Validation study of the portuguese version of the QLC-C30-V.3. *Psicologia, Saúde & Doenças*, *9*(1), 89–102.

Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine*, *12*(2), 225–237. https://doi.org/10.1080/13548500500524088

Ozkaraman, A., Dügüm, Ö., Özen Yılmaz, H., & Usta Yesilbalkan, Ö. (2018). Aromatherapy: The effect of lavender on anxiety and sleep quality in patients treated with chemotherapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing, 22*(2), 203–210. https://doi.org/10.1188/18.cjon.203-210

R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing [Computer software]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. http://www.R-project.org/

Rolls, E. T. (2014). *Emotion and decision-making explained* (pp. 159-189). Oxford University Press.

Rosseel, Y. (2012). lavaan: An R package for structural equation modeling. *Journal of Statistical Software*, *48*(2), 1-36. http://www.jstat soft.org/v48/i02/

Schneider, R. (2016). There is something in the air: Testing the efficacy of a new olfactory stress relief method (AromaStick®). *Stress and Health*, *32*(4), 411–426. https://doi.org/10.1002/smi.2636

Simmen, D., Briner, H. R., & Hess, K. (1999). Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *78*(03), 125–130. https://doi.org/10.1055/s-2007-996844

Singer, S., Blettner, M., Kreienberg, R., Janni, W., Wöckel, A., Kühn, T., Felberbaum, R., Flock, F., & Schwentner, L. (2015). Breast cancer patients' fear of treatment: Results from the multicenter longitudinal study BRENDA II. *Breast Care*, *10*(2), 95–100. https://doi.org/10.1159/000381933

So, W. K. W., Marsh, G., Ling, W. M., Leung, F. Y., Lo, J. C. K., Yeung, M., & Li, G. K. H. (2010). Anxiety, depression and quality of life among Chinese breast cancer patients during adjuvant therapy. *European Journal of Oncology Nursing*, *14*(1), 17–22. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.07.005

Sultan, A., Choudhary, V., & Parganiha, A. (2017). Worsening of rest-activity circadian rhythm and quality of life in female breast cancer patients along progression of chemotherapy cycles. *Chronobiology International*, *34*(5), 609–623. https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1286501

Taira, N., Shimozuma, K., Shiroiwa, T., Ohsumi, S., Kuroi, K., Saji, S., Saito, M., Iha, S., Watanabe, T., & Katsumata, N. (2011). Associations among baseline variables, treatment-related factors and health-related quality of life 2 years after breast cancer surgery. *Breast Cancer Research and Treatment*, *128*(3), 735–747. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1631-y

Turley, L. W., & Milliman, R. E. (2000). Atmospheric effects on shopping behavior: A review of the experimental evidence. *Journal of Business Research*, *49*(2), 193–211. https://doi.org/10.1016/S0148-2963(99)00010-7

Wang, X., Wang, N., Zhong, L., Wang, S., Zheng, Y., Yang, B., Zhang, J., Lin, Y., & Wang, Z. (2020). Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular Psychiatry*, *25*(12), 3186–3197. https://doi.org/10.1038/s41380-020-00865-6

Zhang, J., Zhou, Y., Feng, Z., Xu, Y., & Zeng, G. (2018). Longitudinal trends in anxiety, depression, and quality of life during different intermittent periods of adjuvant breast cancer chemotherapy. *Cancer Nursing*, *41*(1), 62–68. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000451

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Table 1.

Socio-demographic and clinical characteristics and balance per group

T1 (N = 112)	CG (N_{CG} = 56)	EG (N_{EG} = 56)	Differences between groups[d]
	Freq./ M (*SD*)	*Freq./ M* (*SD*)	Estimate, *p-value*
Sociodemographic variables			
Age	51.48 (10.34)	53.50 (10.22)	2.02, p = .295
Local residence:			
Urban	18	19	-0.08, p = .841
Rural	38	37	
Marital status:			
Married/cohabiting	45	43	0.213, p = .645
Unmarried[a]	11	13	
Education:			
Primary Studies	40	32	
Secondary studies	9	13	0.72, p = .071
University degree	7	11	
Professional Situation:			
Active	1	3	-1.14, p = .332
Not active	55	53	
Clinical variables			
Surgery type:			
Lumpectomy	45	44	0.11, p = .815
Mastectomy[b]	11	12	
Cancer Stage:			
T1	27	17	0.759, p = .055
T2	29	39	
Axillary lymph node dissection:			
Yes	29	25	0.29, p = .450
No	27	31	
Number of Chemotherapy Cycles/ Cytotoxic Drugs[c]			
4 cycles (AC)	18	18	
6 cycles (FEC-D)	15	9	0.36, p = .297
8 cycles (AC-D)	7	4	
16 cycles (AC-P)	16	25	
Breast Cancer Grade:			
1	7	6	
2	35	37	-0.01, p = .981
3	14	13	
Months since diagnosis:	2.79 (1.12)	2.96 (1.32)	0.06, p = .429
Psychological Variables			

QoL	71.45 (16.08)	74.4 (14.79)	0.13, $p = .356$
Anxiety	6.91 (4.09)	5.25 (3.53)	-0.28, $p = .076$
Depression	4.44 (3.63)	3.93 (2.94)	-0.11, $p = .504$

Note. *M* = Mean; *SD* = Standard Deviation; *Freq.* = Frequencies

[a]Include Single/separated/widowed/divorced

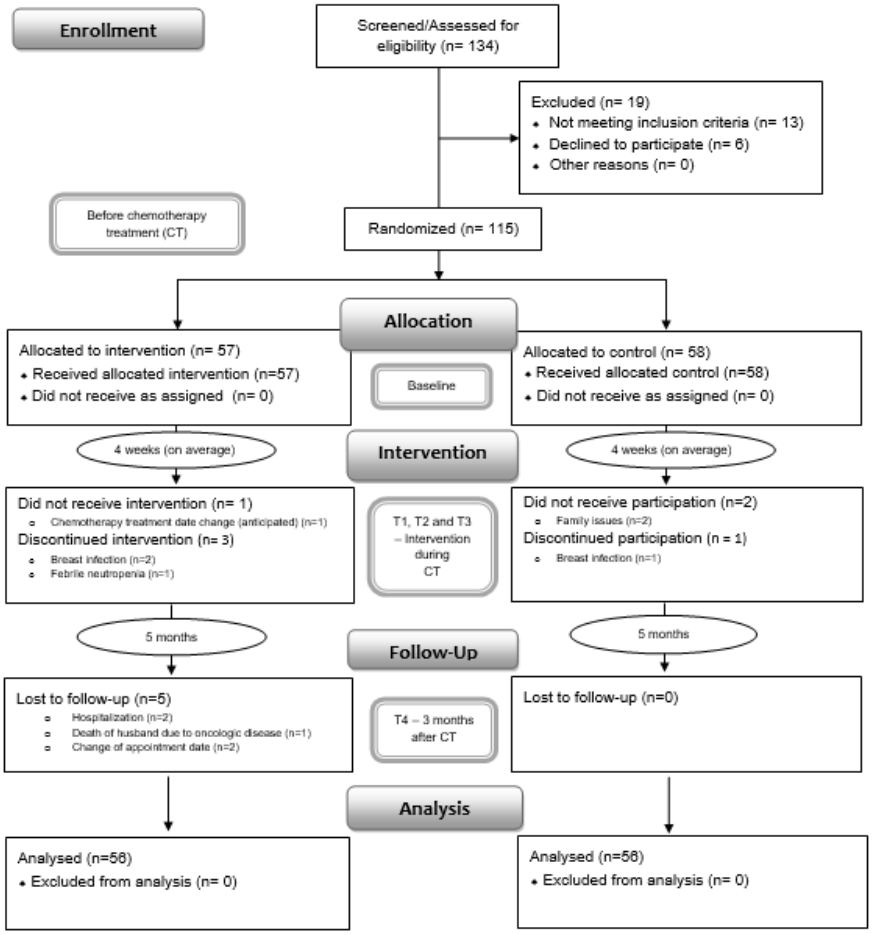
[b]Include modified radical mastectomy, single mastectomy and bilateral mastectomy.

[c]AC = Adriamycin-Cyclophosphamide; FEC-D = 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by Docetaxel; AC-D = Adriamycin-Cyclophosphamide followed by Docetaxel; AC-P = Adriamycin-Cyclophosphamide followed by Paclitaxel

[d]Estimate differences and significances were assessed through regression modelling. Appropriate regressions (with default links) were selected according to the dependent variable: normal (age), logistic (local residence, marital status, professional situation, surgery type, BC stage, axillary lymph node dissection), ordinal (education, CT cycles, BC grade), Conway-Maxwell-Poisson (months since diagnosis), and beta (QoL, anxiety, depression).

Figure 1.

CONSORT flowchart of the present study.



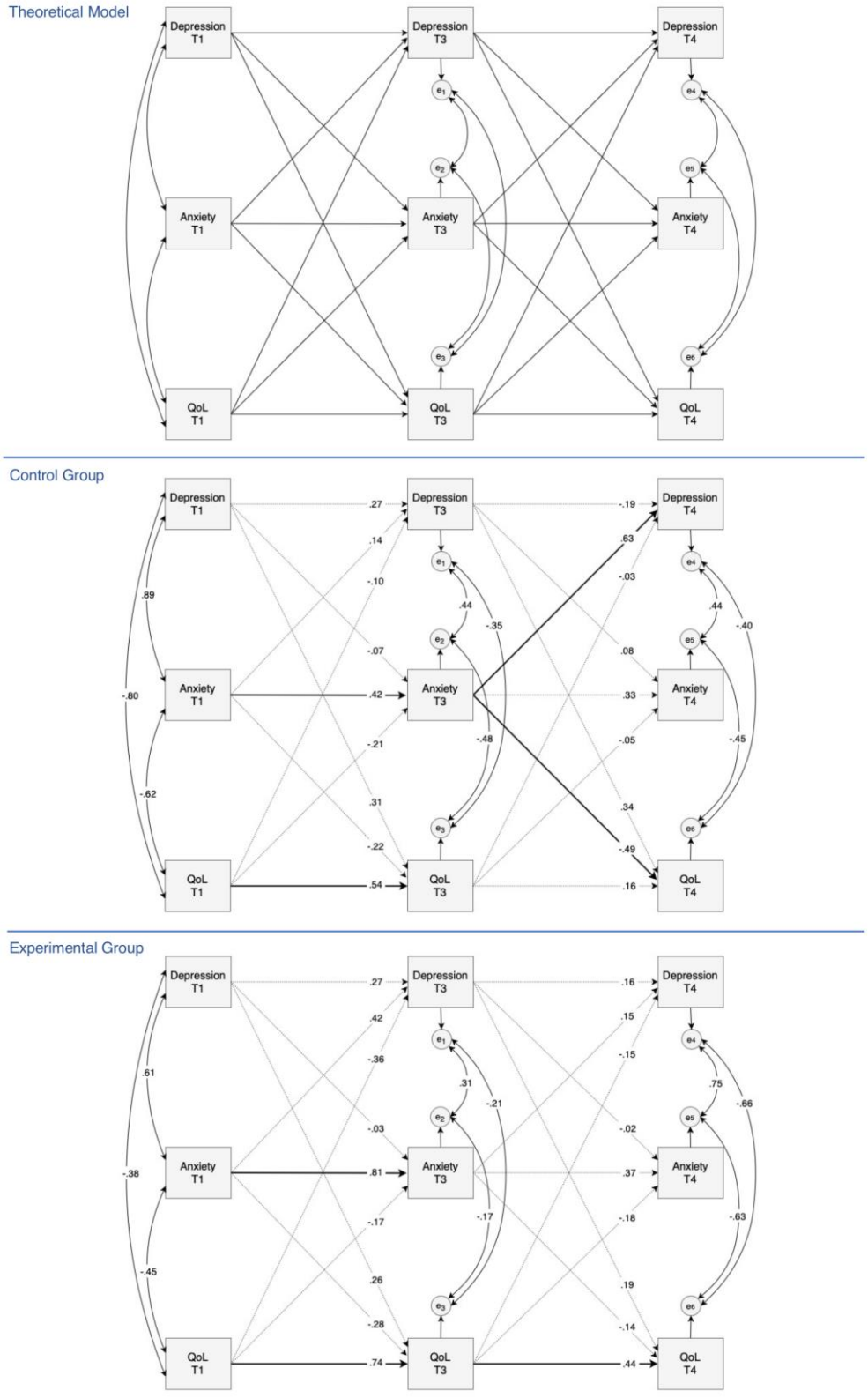
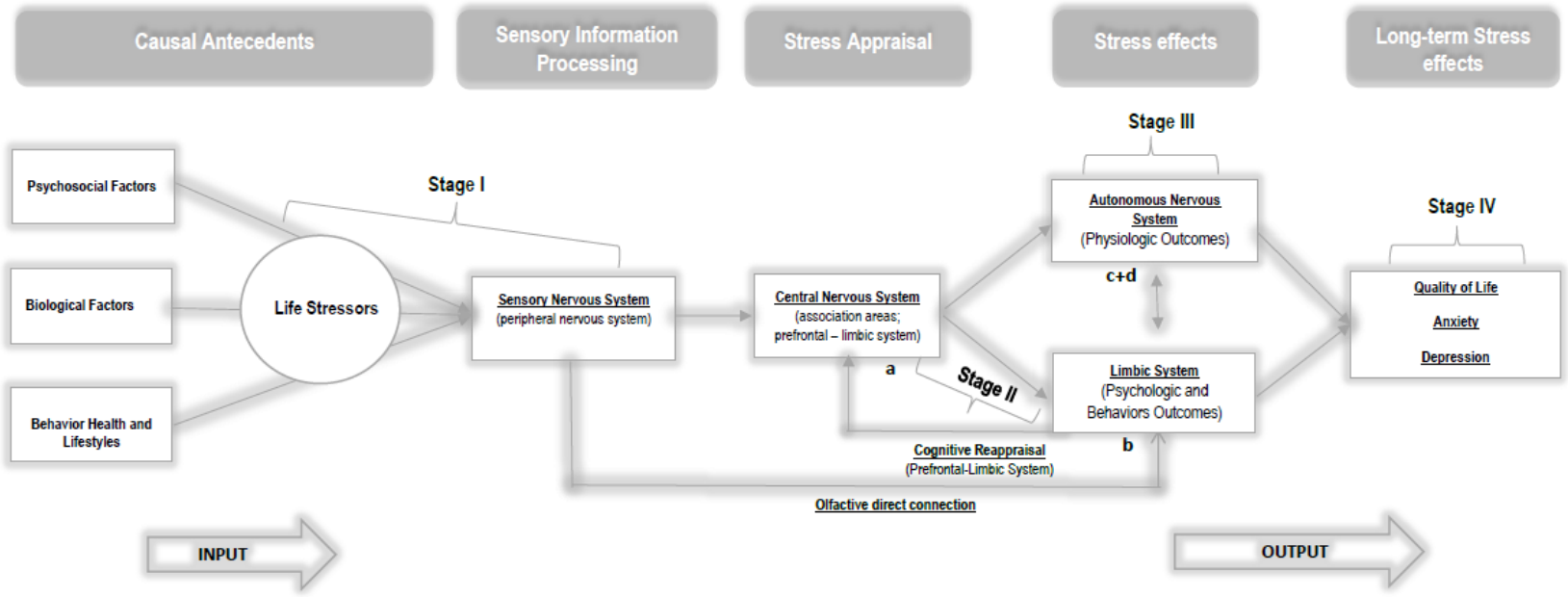


Figure 2. Three-wave structural equation theoretical model with autoregressive and cross-lagged effects for the longitudinal relationship between anxiety, depression, and QoL (up). Below, the model estimation for the control group and for the experimental group. Solid lines represent significant relationships and dotted lines represent no significant relationships.

Figure 3.

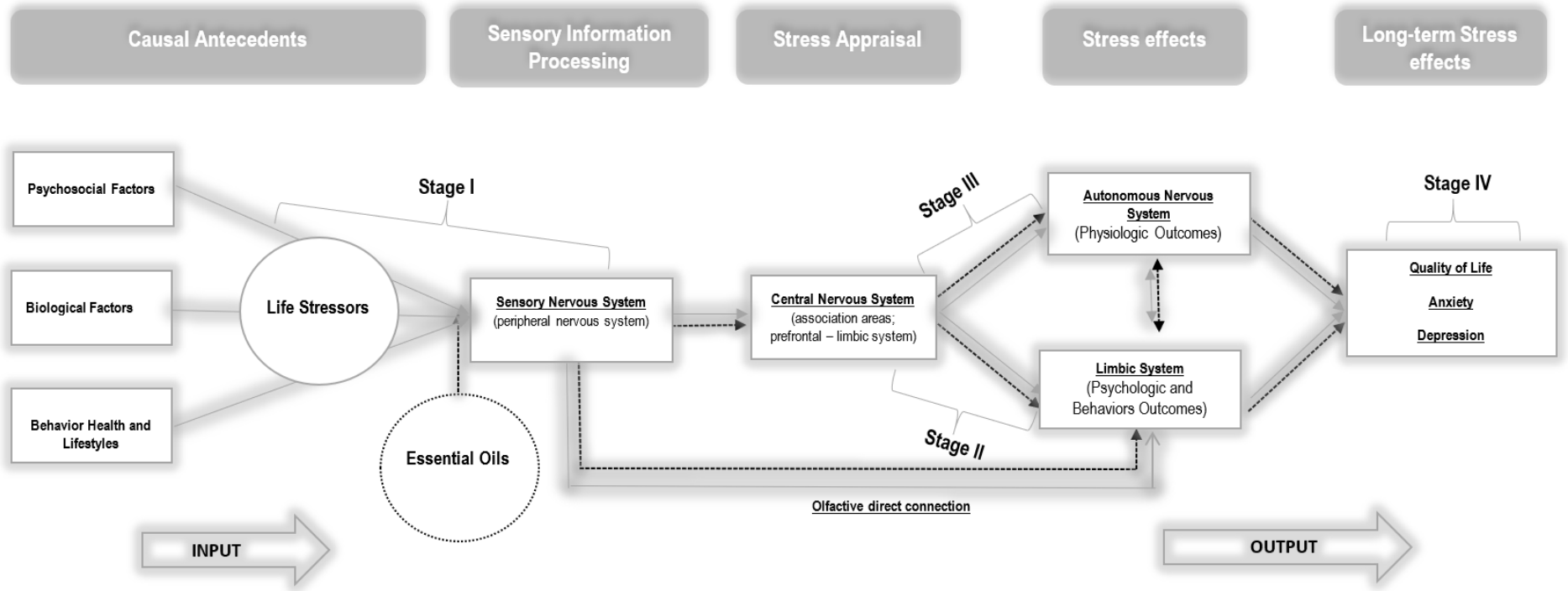
Control Group. Adapted Transactional Model of Stress and Coping by Lazarus and Folkman (1987)



Note. (a) Appraisal process arising from interactions between the prefrontal cortex and amygdala, (b) the feeling/affect resulting from this appraisal and initiation of behavioral coping, and (c) autonomic and endocrine outputs from the hypothalamus, along with (d) downward signals to the brainstem and the spinal cord (Lovallo & Buchanan, 2017).

Figure 4.

Experimental Group. Adapted Transactional Model of Stress and Coping by Lazarus and Folkman (1987)



Parte IV. Conclusões Gerais

8. Conclusões

O objetivo geral deste trabalho visou compreender o impacto de um aroma hedónico em variáveis clínicas, emocionais, cognitivas e neuropsicofisiológicas de mulheres com cancro da mama a realizar tratamento de quimioterapia, para informar, no futuro, uma intervenção para a redução dos sintomas de ansiedade e depressão, e promoção da qualidade de vida. Assim, se um dos objetivos principais é a promoção da qualidade de vida nas mulheres com cancro da mama durante o tratamento de quimioterapia, é fundamental (objetivo 1) avaliar se existem fatores com implicações no tratamento, mas que o antecedem. A resposta a este objetivo permite, no futuro, intervir precocemente nestes fatores, que antecedem o tratamento de quimioterapia, com o intuito de melhorar os resultados de qualidade de vida durante o tratamento de quimioterapia e maximizar os resultados da intervenção. Os resultados do estudo 1 revelaram que a cirurgia pode ser uma experiência stressante para as mulheres com cancro da mama devido aos efeitos secundários subjacentes (sintomas da mama, funcionamento sexual e imagem corporal) e ao comprometimento no funcionamento cognitivo (flexibilidade cognitiva e memória de trabalho). Estes efeitos secundários podem impactar a perceção da doença e autoeficácia das mulheres com cancro da mama, com repercussões imediatas em termos emocionais e a médio prazo (1 mês depois) na sua qualidade de vida. Assim, a qualidade de vida das mulheres no início do tratamento de quimioterapia não é afetada apenas pelos efeitos colaterais do mesmo, mas pelo efeito cumulativo, resultante, também, de fatores que precedem este tratamento. Ao intervir nestas variáveis antecedentes e avaliativas, as quais deveriam incluir um trabalho multidisciplinar de psicólogos, fisioterapeutas, enfermeiros e médicos, estaríamos a intervir de forma estruturada e consolidada nos sintomas de ansiedade, depressão e níveis fisiológicos (cortisol), bem como, na qualidade de vida das mulheres com cancro da mama, à luz do modelo de Lazarus e Folkman (1987).

O acompanhamento psicológico às doentes com cancro da mama não é prática regular em contexto hospitalar. Quando ocorre, é mais frequente durante o tratamento de quimioterapia e após sinalização do(a) enfermeiro(a), que a acompanha durante as sessões, ou decorrente das consultas de oncologia, que surgem em momentos específicos durante o tratamento: antes, durante (apenas quando há mudança de citostáticos) e no fim. Igualmente, o momento de encaminhamento para uma consulta de medicina física e de reabilitação não sucede de forma similar em todos os hospitais, uma vez que há hospitais que encaminham antes do tratamento de quimioterapia e outros após. Neste último caso, a antecipação do encaminhamento, ocorre apenas nos casos das mulheres que apresentam queixas recorrentes na mama ou linfedema. Portanto, os resultados do estudo 1 reforçam a importância de se incluir uma avaliação do risco psicossocial, físico e cognitivo, e referenciar a doente para a consulta de

psicologia e medicina física e de reabilitação, antes do tratamento de quimioterapia, com a pretensão de melhorar os resultados de saúde e mitigar os efeitos colaterais do tratamento de quimioterapia.

A partir do momento em que se conhecem as variáveis antecedentes que confluem para uma pior qualidade de vida nas mulheres no início do tratamento de quimioterapia e quais os seus precursores, era importante avaliar (objetivo 2), durante o tratamento de quimioterapia, a ação de um aroma hedónico (óleos essenciais) nos *outcomes* primários (ansiedade, depressão e qualidade de vida), por comparação entre grupos, através de modelos mistos longitudinais. A terapia com óleos essenciais, natural, inócuo e de baixo-custo, pode ser importante para minorar os efeitos colaterais, durante o tratamento de quimioterapia, num momento em que a carga tóxica, proveniente dos fármacos administrados, é elevada. Este facto é reforçado na amostra do estudo 2, uma vez que 35.7% foi submetida ao tratamento de quimioterapia durante 6 meses, correspondendo a 16 ciclos (protocolo Adriamicina-Ciclosfofamida seguido de Paclitáxel – AC-P).

Tal como indicado na literatura, apesar da polifarmácia constituir-se como um recurso necessário para controlar os efeitos adversos decorrentes dos tratamentos, assim como, as múltiplas condições de saúde dos pacientes, pode representar um fator de risco (Balducci et al., 2013). Esta situação pode diminuir a adesão à medicação, aumentar os custos ao nível da saúde (pessoal e de sistema público) e piorar os resultados de saúde a longo prazo (Levy & Barney, 2016; Murphy et al., 2018), justificando a polifarmácia nos sobreviventes com cancro (Hsu et al., 2019).

Assim, o estudo 2 revelou diferenças entre grupos, tendo o tratamento com um aroma hedónico (óleos essenciais) assumido um papel de moderador face às variáveis avaliadas. Assim, constatamos, por comparação entre grupos, que o aroma hedónico alterou a magnitude da relação entre a necessidade de ajuda, crenças de necessidade, *distress* emocional e qualidade de vida com a ansiedade; do cortisol pré (avaliada antes da sessão de tratamento de quimioterapia) e ansiedade com a qualidade de vida e, por fim, das crenças de necessidade com a depressão. Estas diferenças não ocorreram individualmente em cada variável, mas numa lógica relacional e dinâmica, estando mais próxima do modelo teórico de base, assim como, da realidade, numa cascata de eventos, com efeito cumulativo.

Constatou-se, ainda em relação aos resultados do estudo 2, que os *outcomes* primários apresentaram relações bidirecionais (ansiedade e qualidade de vida) e unidirecionais (ansiedade e depressão) entre si. Se o objetivo principal era melhorar a qualidade de vida das mulheres com cancro da mama e se a literatura e modelos teóricos demonstram a elevada correlação entre a ansiedade, depressão e qualidade de vida (Hagger & Orbell, 2003; Ho et al., 2013; Hsiao et al., 2019; Kinser & Lyon, 2014; Kugbey et al., 2019; Livneh, 2001; So et al., 2010), é importante perceber de que forma os

construtos ansiedade, depressão e qualidade de vida se relacionam longitudinalmente, ou sejam, como interferem uns com os outros (objetivo 3). Este tipo de análise prospetiva, em relação aos *outcomes* primários, ao longo do tratamento de cancro da mama, é raro (Kim et al., 2019), revelando a sua relevância clínica.

No estudo 3, através de um *cross-lagged model* e, assente no modelo de Lazarus e Folkman (1987), verificou-se, no grupo de controlo, a importância da ansiedade, como preditor temporal da depressão e qualidade de vida a longo prazo. Assim, estes resultados demonstraram a importância de valorizarmos os sintomas de ansiedade logo no início do tratamento de quimioterapia, uma vez que é um precursor dos sintomas de ansiedade durante o tratamento de quimioterapia, predizendo a qualidade de vida e depressão 5 meses (em média) após o tratamento. Considerando que a ansiedade é um fator independente na previsão da recorrência e sobrevivência do cancro da mama (Wang, Wang et al., 2020), estes resultados são clinicamente importantes.

No grupo experimental, este papel precursor da ansiedade na depressão e qualidade de vida a longo prazo não foi verificado. Este facto parece ser justificado pela maior estabilidade (influência do tempo anterior – M3) ao nível de ansiedade no grupo experimental que, por sua vez, é atribuída à intervenção com o aroma hedónico (óleos essenciais). Neste estudo também se verificou que a influência das variáveis nos tempos anteriores diminuiu ao longo do tempo. No entanto, a maior estabilidade foi encontrada no grupo experimental, para ansiedade e qualidade de vida durante a intervenção (de M1 a M3). Este último resultado reforça, mais uma vez, a ação do aroma hedónico, na medida em que atribuiu à ansiedade e à QoL durante a intervenção, estabilidade ao longo do tempo. Contudo, de M3 para M4, o grupo experimental também perdeu estabilidade, uma vez que houve apenas uma sessão de intervenção e o intervalo de tempo foi mais longo (cerca de 5 meses, em média). Assim, estes resultados parecem reforçar que se a intervenção do aroma hedónico fosse mais longa, a estabilidade de M3 para M4 teria sido provavelmente maior.

O estudo 3, também, permitiu a criação de um modelo hipotetizado, baseado no modelo de Lazarus e Folkman (1987) e fundamentos das neurociências, para o grupo de controlo e grupo experimental, que sintetizam os resultados encontrados no estudo 2 e no estudo 3. No modelo hipotetizado para o grupo de controlo, à luz da literatura, é visível a importância na avaliação cognitiva, a qual avalia e integra os eventos externos, despoletando as reações ao *stress* (afetivas, fisiológicas e endócrinas). Por sua vez, no modelo hipotetizado para o grupo experimental, destaca-se a simbiose entre o córtex olfativo e o sistema límbico (nomeadamente a amígdala), como o exacerbador das respostas emocionais e fisiológicas. Contudo, no estudo 2, a avaliação cognitiva não se assumiu como uma variável

central, uma vez que não verificamos diferenças significativas entre grupos. Provavelmente, a não verificação de diferenças entre grupos ao nível da avaliação cognitiva pode ter ocorrido devido ao momento em que a nossa análise incidiu (3º. ciclo de quimioterapia), onde a mesma poderá não ser tão premente. Não obstante, a explicação também poderá residir no facto da ação do aroma hedónico (óleos essenciais), numa primeira instância, ser inconsciente, levando a mudanças a nível emocional, comportamental e fisiológico (Murison, 2016). Estas mudanças, por sua vez, poderão tornar consciente a ação do aroma hedónico, mediante uma reavaliação cognitiva. Portanto, tal como referido anteriormente nos estudos, os processos inconscientes (ex.: amígdala) e conscientes (córtex pré-frontal) podem ocorrer em substratos independentes do cérebro (Berridge & Winkielman, 2003), explicando que as reações inconscientes aos estímulos surgem antes do processamento cognitivo, assumindo-se como uma via mais rápida. Este processamento de consciencialidade acerca dos estímulos demora mais tempo a implementar-se (Murison, 2016), o que pode justificar o facto de não termos encontrado resultados significativos, face ao nosso reduzido hiato temporal interventivo no estudo 2. Assim, num estudo futuro, será importante perceber, de acordo com o modelo hipotetizado, como a variável de avaliação cognitiva se comporta ao longo do tempo, entre os diferentes grupos.

Por fim, importa ressaltar que os resultados, de uma forma geral, também parecem reforçar algumas teorias existentes na literatura, nomeadamente, a teoria ambiental de Nightingale (1992), a qual defende que as impressões sensoriais (ex.: odores, luz, cores, ventilação) decorrente do ambiente hospitalar são importantes para os pacientes, com implicações nos resultados da saúde. O papel do profissional de saúde insere-se na modificação do ambiente, com repercussões no paciente e no seu estado de saúde. Igualmente, os resultados dos estudos também reforçam o paradigma S-O-R (Mehrabian & Russell, 1974) inserido na psicologia ambiental e muito estudado no *marketing* empresarial (Morrin, 2010). O paradigma S-O-R defende que o ambiente contém estímulos (S) que despoletam mudanças nos estados internos das pessoas (O) (ex.: atividades cognitivas, emocionais e fisiológicas), que por sua vez, provocam respostas finais (R). Neste paradigma, os estados internos assumem um papel mediador entre os estímulos e as respostas finais.

8.1. Limitações dos Estudos

Em termos metodológicos, a primeira limitação refere-se ao facto da maioria dos instrumentos serem de autorrelato, podendo estar sujeita a fatores de desejabilidade social (Durmaz et al., 2020). Por conseguinte, a amostra consistiu em mulheres com cancro da mama submetidas a tratamento de quimioterapia com diferentes citostáticos (Adriamycin-Cyclophosphamide – AC e 5-

fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide – FEC), os quais podem ter diferentes impactos a nível emocional (Whisenant et al., 2020).

O facto de existir comorbilidades nas pacientes (ex.: hipertensão, diabetes) também pode ter influenciado os resultados quer a nível psicológico, quer nos efeitos de cortisol, uma vez que não foi controlado nas análises estatísticas. Por esse motivo, é destacado como uma limitação deste estudo.

Como resultado dos critérios de inclusão (estadio I e II) e das caraterísticas clínicas da amostra (maioria com cirurgia conservadora da mama), os resultados não podem ser generalizados a todas as doentes com cancro da mama, implicando cuidados na sua interpretação. ~~As~~ participantes foram todas recrutadas em hospitais da região norte de Portugal, o que poderá constituir uma limitação na generalização das conclusões.

Em relação à variável fisiológica, o cortisol foi avaliado uma única vez em cada momento, o que pode traduzir-se numa menor consistência nos resultados encontrados. Uma forma de minorar as condicionantes a que esta variável está sujeita e obter dados mais fidedignos, seria a avaliação em três dias consecutivos, à mesma hora, tal como realizado por mais estudos (ex.: Elder et al., 2016; Turner-Cobb et al., 2000). Contudo, nos estudos 2 e 3 seria impossível, por desvirtuar o objetivo da avaliação do cortisol, o qual estava relacionado com o dia da sessão de tratamento de quimioterapia. No estudo 1, algumas mulheres começaram o tratamento de quimioterapia, dois dias depois da *baseline*, impossibilitando também, essa avaliação. Outra limitação referente ao cortisol, é a não monitorização e, posterior controlo estatístico de situações/comportamentos que possam ter enviesado os resultados, como: a toma de medicação, sono, exercício físico e fatores de *stress* durante o período de avaliação. Assim, uma possível forma de monitorização tem sido o preenchimento de um questionário simples para avaliar estas condicionantes. As pacientes apenas foram advertidas de que não podiam comer, beber, fumar, realizar exercício físico, lavagem de dentes e toma de medicação 30 minutos antes da recolha de saliva, a fim de evitar a potencial contaminação das amostras.

Respeitante ao estudo RCT, a não inclusão de um segundo grupo de controlo para gerir possíveis efeitos placebo, poderá ser uma limitação. Considerando que durante o período de doença, os pacientes sentem-se mais vulneráveis e stressados, a relação que estabelecem com o profissional de saúde/investigador, pode ter influências nos resultados de saúde (Adler, 2002, 2007). Assim, não descorando que fatores contextuais, que incluem a interação paciente-profissional de saúde/investigador e a dinâmica do tratamento, podem contribuir para aumentar/diminuir efeitos placebo, procurou-se, no nosso estudo, minorar o impacto destas covariáveis (Blasini et al., 2018; Miller et al., 2009). Assim, dinamizou-se um estudo multicêntrico com o desígnio de mitigar estes possíveis fatores contextuais.

Igualmente, e não menosprezando que a interação paciente-investigador, tanto verbal como não verbal, pode produzir efeitos placebo, mesmo na ausência de tratamentos discretos (Miller et al., 2009), definiu-se o mesmo número de contactos, com base num guião. Também é importante reforçar que o aroma hedónico (óleos essenciais) não foi introduzido às participantes do grupo experimental como abarcando benefícios clínicos, apenas foi solicitado que durante a sessão de tratamento de quimioterapia inalassem o óleo por elas selecionado. Desta forma, acredita-se que a criação de expetativas nas participantes do grupo experimental tenha sido diminuída (Vase et al., 2002). Igualmente, tentou-se mitigar o efeito placebo mediante a definição, a partir da intervenção (M1), de quatro momentos de avaliação e com um hiato temporal de 6 meses (em média) para o *follow up*, uma vez que há evidências de que o efeito placebo diminui com o tempo (Rodrigues & Ferreira, 2020), sugerindo-se a criação de ensaios clínicos com maior espaçamento temporal para o *follow up* (Enck et al., 2013). Por último, por razões éticas consideramos que a inclusão de um grupo de controlo placebo administrado com um rolo de algodão impregnado com uma substância neutra (ex.: água) poderia causar mais ansiedade e desapontamento nas mulheres pela ausência de captação olfativa. Além do mais, em estudos desta índole, a inclusão de um grupo de controlo placebo seria desvirtuado, uma vez que as participantes saberiam a que grupo pertenciam, tal como relatado na literatura (ex.: Efe Ertürk & Taşcı, 2021).

Ao nível dos instrumentos de avaliação, o *Trail Making Test* – parte 1 e parte 2, apesar de ser sugerido para a avaliação da função executiva em doentes oncológicos (Lange et al., 2019), não foi sensível na avaliação da flexibilidade cognitiva, devido aos sucessivos momentos de avaliação e ao reduzido hiato temporal ocorrido entre os mesmos, aumentando o fator de aprendizagem da prova. Desta forma, a partir do momento M1, onde se começou a verificar o fator aprendizagem, a variável flexibilidade cognitiva (função executiva), não foi abrangida nas análises estatísticas.

8.2.Implicações Teóricas

O modelo transacional de *stress* e *coping* de Lazarus e Folkman (1984, 1987) revelou ser um bom modelo teórico na definição dos objetivos de estudo. Este modelo (Lazarus & Folkman, 1984) provou o seu valor heurístico e tem sido particularmente útil numa panóplia de áreas de investigação (ex.: Li et al., 2017; Milas et al., 2021; Nicholls et al., 2012; Sokol et al., 2019; Zimmer-Gembeck, 2016). Trata-se de um modelo adequado para estudar a população oncológica, sobretudo em *designs* longitudinais, porque de facto, o diagnóstico de cancro e a sua trajetória heterogénea constituem-se fontes de *stress*, quer pelos fatores situacionais (imprevisibilidade, novidade, incerteza, ambiguidade e temporalidade), quer pelos fatores inerentes à pessoa que se depara com este diagnóstico (crenças e compromissos).

Estes fatores situacionais e pessoais exacerbam uma constante avaliação das fontes de *stress* (avaliação primária) e posterior avaliação de recursos pessoais e sociais (avaliação secundária) em função dos desafios que vão surgindo ao longo da trajetória (Lazarus e Folkman, 1984, 1987).

A importância da avaliação cognitiva (e *coping*) como percursor dos *outcomes* a curto e a longo prazo, foi igualmente corroborado pelo estudo 1, assumindo um papel mediador na relação entre as variáveis antecedentes da quimioterapia e as respostas imediatas (*distress* psicológico) e a médio prazo (qualidade de vida).

Outro aspeto positivo do modelo teórico é a sua recursividade, a qual foi consentânea com a realidade dos estudos permitindo uma maior aplicabilidade do modelo. Mais concretamente, de acordo com os autores, as variáveis neste modelo são recursivas, porque em diferentes pontos do curso dos eventos stressantes, uma variável antecedente pode ser um *outcome*, e vice-versa (Lazarus & Folkman, 1987). Este facto permitiu, à luz deste modelo teórico, interpretar as relações bidirecionais entre a ansiedade e a qualidade de vida, obtidas no estudo 2 e, avaliar, no *follow up* (estudo 3) estas mesmas relações bidirecionais.

O modelo teórico, devido ao manancial de variáveis contempladas, permitiu também reforçar a associação entre variáveis neuropsicológicas e a avaliação secundária, demonstrando a relação entre a memória de trabalho e a autoeficácia para o *coping*, não muito explorada nesta população, sobretudo antes do tratamento de quimioterapia.

Outro aspeto de realçar refere-se ao facto de os autores advogarem que as variáveis não atuam isoladamente num contexto de *stress*, mas sim em relação com outras variáveis, com implicações no processo de avaliação cognitiva e, por inerência, no ajustamento ao stressor (Lazarus e Folkman, 1984). Assente numa perspetiva transacional, este modelo, defende que o *stress* é um produto da relação bidirecional entre o ambiente e a pessoa (Lazarus & Folkman, 1984, 1987). Desta forma, com os estudos 2 e 3, demonstrou-se de que forma a alteração de uma variável ambiental, com a introdução de um aroma hedónico (óleos essenciais), poderia mudar as respostas pessoais às fontes de *stress*. Aliás, apesar de não incluírem no seu modelo gráfico, as variáveis moderadoras são consideradas variáveis antecedentes que impactam positiva ou negativamente a relação entre a pessoa e o ambiente, influenciando a avaliação cognitiva e o *coping* e, por conseguinte, os efeitos do stress (Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus, 1991). Este facto, constituiu um bom aporte nos resultados, permitindo enquadrar e analisar no estudo 2, a ação do aroma hedónico como uma variável ambiental moderadora.

Por fim, o modelo de Lazarus e Folkman (1987) explica como o funcionamento psicossocial, o bem-estar psicológico e a saúde física se desenvolvem ao longo do tempo, face às fontes de *stress*, mas

não aborda como estes resultados adaptativos a longo prazo se influenciam mutuamente. Contudo, mencionam que um bom resultado num *outcome* adaptativo não se traduz necessariamente num bom resultado em todos os *outcomes* adaptativos e que pode haver relações diretas entre estes *outcomes* (Lazarus & Folkman, 1984). Estas evidências e lacunas permitiram explorar, no estudo 3, entre os *outcomes* primários (ansiedade, depressão e qualidade de vida), as suas relações ao longo do tempo, com o intuito de promover posteriormente, e ao nível da intervenção, o ajustamento à doença.

8.3. Implicações para Investigações Futuras

O presente trabalho poderá contribuir potencialmente para o desenvolvimento de novas orientações de investigação ao nível da psicologia. A esse nível, os resultados do estudo 1 ressaltam a importância de se elaborar, implementar e avaliar, através de um estudo piloto, uma intervenção pós-cirúrgica, com o intuito de promover a qualidade de vida das mulheres com cancro da mama durante o tratamento de quimioterapia. Igualmente e, de forma a ir de encontro às necessidades das mulheres com cancro da mama, estudos futuros deveriam implementar métodos de investigação qualitativos que reforcem e acrescentem temas centrais a intervir nesta fase da trajetória da doença.

Considerando que a doença tem implicações, não apenas a nível individual, mas em toda a família, tal como evidenciado na Tipologia Psicossocial de Rolland (1988) e no Modelo Circumplexo de Olson (2000), e que o apoio social é um poderoso *buffer* em situações de *stress* (Roy et al., 2021; Vodermaier & Linden, 2019), os estudos qualitativos deveriam incluir os familiares, respeitando o sistema de crenças e a fase do ciclo de vida em que a família se encontra quando é confrontada com o diagnóstico da doença. A perceção dos familiares daria informação pertinente para compreender o impacto da doença, permitindo desenvolver intervenções mais próximas das necessidades de cada membro familiar.

Em relação aos resultados dos estudos 2 e 3, pensamos que os mesmos poderiam ser mais pronunciados se a intervenção tivesse sido mais prolongada, tal como outros estudos com efeitos positivos (ex.: Blackburn et al., 2017; Hamzeh et al., 2020; Heydarirad et al., 2019; Jokar et al., 2020; Lua et al., 2015) e reforçado pelos resultados obtidos no estudo 3 que demonstra uma maior estabilidade temporal na ansiedade e qualidade de vida durante a intervenção com o aroma hedónico. Assim, numa futura investigação, sugeríamos a criação de *clusters* de participantes, em função do número de ciclos/sessões de tratamento de quimioterapia, como variável moderadora, para avaliar a ação de um aroma hedónico (óleos essenciais) num RCT, em diferentes hiatos temporais, ajudando a especificar para quem e em que circunstâncias o tratamento poderia ser mais eficaz (Kraemer et al., 2002).

Após a constatação da ação de um aroma hedónico nas variáveis estudadas, estudos futuros deveriam avaliar se as mulheres submetidas à inalação dos óleos essenciais, durante o tratamento de quimioterapia, apresentam menores prescrições médicas ou dosagens no decorrer do mesmo e no período de sobrevivência, face aos que não inalaram óleos. Perante a frequente realidade da polifarmácia neste contexto e aos riscos associados ao mesmo, a resposta a este objetivo iria reforçar a relevância clínica do uso de um aroma hedónico como uma terapia adjuvante com implicações na qualidade de vida destas doentes, nos custos de saúde a nível pessoal e de sistema público.

Seria, igualmente, pertinente o desenvolvimento de estudos que avaliem, para além dos efeitos a longo prazo, os efeitos a curto prazo de um aroma hedónico (óleos essenciais), logo após a sessão de tratamento de quimioterapia, na medida em que, há, também, evidências que demonstram que os efeitos dos óleos ocorrem a curto prazo (Gong et al., 2020).

A replicação do presente estudo em outras fases da trajetória da doença oncológica (ex.: cirurgia, radioterapia e consulta de oncologia) seria importante, assim como, a outras populações oncológicas, através de ensaios clínicos sistemáticos com amostras maiores, a fim de se criar protocolos de intervenção, sustentados na evidência clínica. A abrangência, em estudos futuros, do sexo masculino é crucial, uma vez que há indicações que fundamentam a variabilidade na sensibilidade aos odores em função do sexo. As mulheres são geralmente mais sensíveis aos odores do que os homens, sobretudo por razões biológicas (ciclo menstrual e hormonas associadas) (Doty & Cameron, 2009) e mais facilmente reativas e condicionadas emocionalmente através dos odores (Dalton, 1999; Kirk-Smith et al., 1983).

Dado que o aroma hedónico atuou como moderador com implicações nos *outcomes* primários (ansiedade, depressão e qualidade de vida) e sendo estes últimos muito afetados no decorrer do tratamento de quimioterapia (Bidstrup et al., 2015; Lim et al., 2011; So et al., 2009, 2010), estudos futuros deverão desenvolver RCTs com o objetivo de avaliar a ação dos óleos essenciais hedónicos em consonância com intervenções psicológicas.

Numa outra perspetiva, consideramos que estudos de natureza qualitativa poderiam ser importantes para conhecer as experiências subjetivas dos participantes com os óleos essenciais hedónicos, após a intervenção. Este *insight* permitiria avaliar melhor a eficácia da ação dos óleos essenciais, através da inclusão de outras variáveis em estudos quantitativos longitudinais.

Igualmente, as evidências da ação positiva dos óleos essenciais a nível emocional e, por inerência, motivacional (Gong et al., 2020; Lovallo et al., 2016), poderiam reforçar, também, a inclusão de outras variáveis de índole mais positiva (ex.: otimismo, esperança e autocompaixão), sustentadas no

paradigma da psicologia positiva (Seligman & Csikszentmihalyi, 2000), com um eventual papel moderador ou mediador. Estas variáveis têm implicações positivas na saúde e no ajustamento à doença (ex.: Matthews & Cook, 2009; Todorov et al., 2019).

Outro aspeto revelante insere-se na continuação da inclusão de variáveis fisiológicas nos estudos efetuados, como medidas objetivas, permitindo o estudo da ação dos óleos essenciais hedónicos na resposta fisiológica e imunitária do ser humano. Contudo, e uma vez que o cortisol é uma hormona altamente sugestionada por condicionantes da vida diária (ex.: medicação, *stress* diário, higiene do sono, comida, bebida, tabaco, horário de recolha), a inclusão de outras variáveis fisiológicas relacionadas com o *stress*, que permitam reforçar ou invalidar os resultados, deveriam ser consideradas (ex.: ACTH, citocinas e isoprostanos F2). Especificamente, ao nível dos isoprostanos, marcadores do *stress* oxidativo (Milatovic et al., 2011), há evidências que o *distress* está associado a níveis mais elevados de danos oxidativos (Epel et al., 2004; Forlenza & Miller, 2006), com implicações nos resultados de saúde (Salim, 2014).

Para terminar, será imperioso estudar uma intervenção de estimulação cognitiva a iniciar pós-cirurgicamente (antes do tratamento de quimioterapia), com o intuito de avaliar se o grupo submetido à intervenção, apresenta uma menor deterioração clínica após o término do tratamento de quimioterapia, face ao grupo não submetido à intervenção. Em termos de variáveis moderadoras e face à experiência subjetiva no decorrer desta avaliação, seria crucial perceber se estar profissionalmente ativo (*versus* não estar profissionalmente ativo) durante o processo de quimioterapia pode ser um fator protetor face a alterações cognitivas. Apesar de corresponder a uma percentagem mínima (3.5%), não representativa, as mulheres que permaneciam no ativo, neste estudo, apresentavam, na sua maioria, resultados superiores (no quartil 75) para a memória de trabalho, 3 meses após o término do tratamento.

Por último, estudos futuros deviam explorar a aplicabilidade total ou parcial dos modelos hipotetizados no estudo 3, para cada um dos grupos, com o intuito de reforçar ou invalidar os mesmos, na população oncológica. Sobretudo, seria importante avaliar o efeito de um aroma hedónico em marcadores fisiológicos e endócrinos, quais as suas inter-relações e com as respostas afetivas e comportamentais. De acordo com as evidências, há uma relação entre o cortisol e a depressão, uma vez que perante a ativação persistente do eixo HPA, o cortisol pode interferir com os níveis de serotonina na fenda sináptica, devido ao aumento da recaptação de serotonina (Tafet et al., 2001).

8.4. Implicações para a Prática Clínica

a) Antes da quimioterapia

Os resultados do estudo 1 reforçam a necessidade de se implementar intervenções multidisciplinares no cancro da mama antes do tratamento de quimioterapia, corroborado pela evidência de que as mulheres com mais sintomas antes do tratamento continuam a manifestar mais sintomas durante o tratamento (Liu et al., 2009). Ao nível psicossocial, as intervenções com o intuito de diminuir o *distress* psicológico no imediato e melhorar a qualidade de vida a longo prazo devem centrar-se (a) nos efeitos colaterais decorrentes da cirurgia (imagem corporal, sintomas da mama e funcionamento sexual); (b) na perceção da doença; (c) na autoeficácia para lidar com a doença; e (b) no funcionamento cognitivo. Em relação a este último aspeto, o estudo 1 revelou que antes do tratamento de quimioterapia já existe um comprometimento cognitivo e que o mesmo poderá ter implicações na autoeficácia destas mulheres. O comprometimento cognitivo pode ser um resultado cumulativo de vários fatores que ocorrem antes do tratamento (Ganz, 2012; Hess & Insel, 2007), como o momento stressante do diagnóstico, morbilidades psicológicas (ex.: Treanor et al., 2016), a anestesia geral da cirurgia (ex.: Scherling et al., 2011), a interferência da doença na rotina diária e baixa médica (ex.: Hermelink et al., 2017).

O efeito pode ser variável em função da reserva cognitiva das participantes (ex.: Vance et al., 2017), mas é notória a importância de se intervir nesta área antes do tratamento de quimioterapia. Por um lado, esta necessidade interventiva está apoiada nos resultados, assim como em outros (ex.: Cimprich et al., 2010) mas, por outro lado, também está sustentada pelo facto da maioria dos estudos se focar em intervenções neurocognitivas durante o tratamento de quimioterapia (ex.: Park, Jung et al., 2017), ou nas sobreviventes do cancro da mama (ex.: Ferguson et al., 2010; Kesler, Hadi Hosseini et al., 2013). Assim, e de acordo com a premissa da neuroplasticidade (Bryck & Fisher, 2012; Mateos-Aparicio & Rodríguez-Moreno, 2019), podia-se melhorar a *performance* cognitiva das mulheres através de treinos cognitivos a iniciar antes do tratamento de quimioterapia que priorizem: (1) a educação à cerca da memória e atenção: quais os efeitos que a quimioterapia pode provocar ao nível destas áreas e distinguir entre lapsos comuns e incomuns; (2) treino de auto-consciencialização de eventuais situações em que os lapsos cognitivos podem ser mais suscetíveis e estratégias para diminuir as mesmas, aumentando a perceção de autoeficácia destas mulheres; (3) gestão de *stress* e treino de relaxamento, e de que forma eventos stressantes podem afetar a *performance* cognitiva; e (4) treino de estratégias compensatórias para reduzir o impacto dos défices cognitivos na rotina diária (ex.: Ferguson et al., 2010; Kesler, Hadi Hosseini et al., 2013; Von Ah et al., 2012). Estes exemplos poderiam promover a resiliência cognitiva ao tratamento de quimioterapia.

Ao nível da imagem corporal, a qual está associada ao funcionamento sexual (Fobair et al., 2006; Ljungman et al., 2018), constatamos que as mulheres que realizaram mastectomia apresentaram uma pior imagem corporal, devendo ser alvo da nossa atenção, avaliação e, posterior, intervenção. A cirurgia altera a nossa identidade corporal, uma vez que as mamas são símbolos da imagem de feminilidade, da beleza e da atração sexual (Pikler & Winterowd, 2003). É importante que as intervenções ocorram no momento em que os sintomas estão a instaurar-se, para que sejam mais eficazes (Vos et al., 2006). Para além disso, é imperioso antecipar futuros efeitos colaterais, decorrentes do tratamento de quimioterapia, que possam interferir e recrudescer a imagem corporal da mulher, nomeadamente, a alopecia total e aumento de peso. As intervenções, sustentadas na evidência, que abordam a imagem corporal, com recursos a diferentes métodos (ex.: imagem guiada, cognitivo-comportamental, educacional e arte terapia) apresentam resultados favoráveis (ex.: Esplen et al., 2018; Lewis-Smith et al., 2018; Svensk et al., 2009), com implicações no funcionamento sexual e qualidade de vida.

Numa perspetiva simbiótica, ao nível médico e psicológico, os profissionais devem abordar questões do foro sexual antes do tratamento de quimioterapia, procurando encontrar estratégias que permitam mitigar o impacto dos efeitos colaterais da cirurgia na vida sexual, numa lógica de colaboração interprofissional. No presente estudo verificou-se que 29% das mulheres situam-se no grupo etária com idade igual ou inferior a 45 anos e que 77,7% estavam casadas, demonstrando a relevância desta intervenção. A primazia por intervenções, sustentadas na evidência, que abordem as preocupações sexuais (ex.: secura vaginal, dispareunia, perda do desejo sexual, imagem corporal, mudanças na atividade sexual), comunicação conjugal e o bem-estar sexual, psicológico e de relacionamento, são necessárias, particularmente, as que integram os parceiros sexuais (ex.: Baucom et al., 2009; Christensen, 1983; Reese et al., 2020). Vivemos numa cultura onde as questões sexuais pertencem à esfera privada, e, por esse motivo, muitas vezes não são abordadas a nível clínico. É necessária uma mudança de paradigma, não apenas na perspetiva da paciente, como na dos profissionais de saúde. Os problemas no funcionamento sexual existem e podem persistir durante muito tempo, após o tratamento de quimioterapia (ex.: Kornblith et al., 2003), muito motivado pela terapia hormonal (Rowland et al., 2010). Por fim, os resultados também reiteram a necessidade de encaminhar as mulheres para uma consulta de medicina física e reabilitação (ex.: Lauridsen et al., 2000) pós-cirúrgica, uma vez que, os sintomas da mama, prevalente nesta população, têm um grande impacto a nível sexual e na imagem corporal da mulher, favorecendo uma perceção ameaçadora da doença.

b) Durante a quimioterapia

Os resultados revelaram a importância de um aroma hedónico (óleos essenciais) como um tratamento adjuvante, seguro e com relação custo-eficácia para as doentes em estadio inicial. Assim, os resultados poderão reforçar a disponibilização de difusores de odores, em salas de quimioterapia, radioterapia, cirurgia e nas consultas de oncologia, com óleos hedónicos apropriados ao efeito pretendido, por períodos de tempo ajustados e para pacientes em que as evidências científicas revelaram eficácia.

Da mesma forma, o facto de os óleos essenciais hedónicos apresentarem um manuseamento acessível e ação não farmacológica, poderá permitir a autoinalação em contexto domiciliário, auxiliando na autogestão dos efeitos colaterais decorrentes do tratamento, num momento em que a sobrecarga química no organismo é elevada. Todavia, a aplicabilidade dos óleos essenciais, não é desprovida da necessidade de formação periódica aos profissionais de saúde e pacientes sobre a sua importância e efeitos, assim como, as suas propriedades e dosagens, como um adjuvante a outras terapias, para reduzir os efeitos adversos decorrente do tratamento de quimioterapia.

Neste estudo não se verificou a ação do aroma hedónico ao nível da função cognitiva (memória de trabalho) e avaliação cognitiva (perceção da doença e autoeficácia). Por esse motivo, a intervenção psicológicaé fundamental, para trabalhar os aspetos cognitivos (função cognitiva e avaliação cognitiva) e, por outro lado, para maximizar os resultados a nível emocional.

Considerando que o impacto do *distress* psicológico nos doentes oncológicos deve ser compreendido como o envolvimento de múltiplos sistemas (ex.: sistema nervoso central, sistemas neuroendócrino e imunitário), que envolvem interações bidirecionais entre variáveis psicossociais e biológicas (Antonova et al., 2011; Bower et al., 2011; Van Der Pompe et al., 1994), o recurso a intervenções psicológicas mais integrativas pode ser importante. Aliás, várias organizações públicas internacionais (ex.: National Comprehensive Cancer Network) preconizam a importância de se avaliar o *distress* psicológico nos doentes e sobreviventes com cancro, fornecendo diretrizes que apoiem a sua avaliação e gestão (Riba et al., 2019), dando como exemplo uma panóplia de intervenções, nas quais as terapias complementares/integrativas se inserem (Riba et al., 2019).

As terapias cognitivo-comportamental de terceira geração, como o *mindfulness*, têm revelado eficácia na população oncológica (ex.: Cillessen et al., 2019; Haller et al., 2017; Xunlin et al., 2020; Zhang et al., 2019), como um importante recurso de gestão de *distress* psicológico e qualidade de vida. Devido às suas técnicas (ex.: meditação) para promover uma consciência não julgadora, compassiva e uma aceitação aberta das experiências internas e atuais (Shapiro et al., 2006), a sua aplicabilidade com

recurso aos óleos essenciais hedónicos (ex.: Soto-Vásquez & Alvarado-García, 2017), poderia ser uma opção nesta população. Aliás, face aos resultados obtidos no grupo de controlo, este tipo de intervenção poderia ser um bom recurso para intervir na ansiedade em mulheres com cancro da mama em estadio inicial, no primeiro ciclo de tratamento de quimioterapia, uma vez que se assume como um percursor temporal da depressão e qualidade de vida.

c) Após a quimioterapia

Os resultados revelaram, no grupo de controlo, que os sintomas de depressão e qualidade de vida, 3 meses após o término do tratamento de quimioterapia, são preditos pelos níveis de ansiedade durante o tratamento de quimioterapia, ou seja, mais sintomas de ansiedade durante o tratamento, estavam relacionados com mais sintomas de depressão e pior qualidade de vida 3 meses após o tratamento. Este dado é importante se tivermos em consideração que o momento de avaliação M4 (3 meses após o tratamento de quimioterapia) coincide com o momento da alta, o qual traduz o reingresso na rotina diária. Igualmente, é o momento em que o contacto com os profissionais de saúde diminui, podendo implicar uma menor monitorização do funcionamento psicológico das mulheres, assim como, menor disponibilização de apoio instrumental e emocional. Nesse momento, os receios de uma nova recidiva aumentam, a par dos medos de assumir novamente os papéis sociais e profissionais (Allen et al., 2009; Mollica & Nemeth, 2015). Muitas vezes, com as exigências da sua rotina diária, as mulheres confrontam-se com as limitações decorrentes dos efeitos tardios dos tratamentos, as quais são recrudescidos pela administração oral da terapia hormonal. Importa realçar que a 83.5% das participantes foi prescrito terapia hormonal durante 10 anos.

Os resultados obtidos e as evidências da literatura acerca do período de transição das pacientes/sobreviventes do cancro da mama, reforçam a importância da intervenção nesta fase, não esquecendo que a sintomatologia depressiva e pior qualidade de vida é um resultado cumulativo de outros fatores que se foram deteriorando ao longo da trajetória da doença. Os resultados revelaram a sintomatologia ansiosa como o percursor principal destes sintomas depressivos e de qualidade de vida, a qual, também, foi afetada por outras constelações de covariáveis no decorrer do tratamento, como as crenças de necessidade, necessidade de ajuda, *distress* emocional e qualidade de vida.

Ao nível do grupo experimental, os resultados revelaram que o efeito de um aroma hedónico poderá repercutir-se a longo prazo (5 meses), embora com menor estabilidade, uma vez que ao intervirmos, com os óleos, nos sintomas de ansiedade durante o tratamento, assim como nas covariáveis anteriormente referidas, conseguimos afetar as relações no momento seguinte (5 meses após) com a

depressão e a qualidade de vida. É importante relembrar que a intervenção com um aroma hedónico (óleos essenciais) deve ser vista como uma terapia adjuvante e inócua, obviamente não substituível da intervenção psicológica e médica, mas como complementar destas.

Por fim, extensível às diferentes fases da trajetória da doença, os resultados, enfatizam a importância da abordagem holística e interdisciplinar da paciente. A implementação de equipas interdisciplinares já são uma realidade em voga nos cuidados oncológicos, com as consultas de grupo da mama, embora, mais premente numa fase inicial do processo oncológico e assente apenas nas decisões dos tratamentos. Todavia, o aumento da frequência dessas consultas de grupo, assim como, a inserção de outros profissionais de saúde, como psicólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, de acordo com os resultados, poderiam promover um ajustamento à doença mais positivo e saudável. Numa era em que as ferramentas digitais, como a telemedicina, adquirem um papel mais profícuo nos cuidados aos doentes, a implementação dessas ferramentas por parte dos diferentes profissionais de saúde poderia ser importante na promoção da qualidade de vida da doente. Face ao regime ambulatorial dos tratamentos dos doentes e aos seus efeitos colaterais, o que se traduz, numa menor frequência aos cuidados de saúde (de três em três semanas), a teleoncologia, para a monotorização de sintomas físicos e psicológicos, poderia ser importante, repercutindo-se em melhores resultados de saúde e menores custos de saúde (Sirintrapun & Lopez, 2018).

8.5. Implicações Societais

De acordo com o objetivo 3 da Agenda 2030 das Nações Unidas, o qual preconiza a prevenção, tratamento e promoção da saúde mental e bem-estar (Objetivo 3.4), consideramos que este projeto tem impacto clínico e, desta forma, *societal*. Os resultados deste projeto demonstraram que um aroma hedónico (óleos essenciais), compostos naturais, sem efeitos colaterais, de baixo custo e de fácil aplicabilidade, tem um papel moderador numa panóplia de variáveis circunscritas à trajetória do cancro da mama, com repercussões positivas, a médio e longo prazo, a nível emocional e na qualidade de vida. Considerando que o aumento da esperança média de vida, o aumento das expectativas de uma vida digna e o interesse político na redução das despesas públicas são realidades atuais (Brown, 2015; Darvas et al., 2019; Lang & Rupprecht, 2019), a melhoria da qualidade de vida dos doentes e sobreviventes do cancro, afigura-se como uma demanda transversal aos países, tal como demonstrando pelo aumento de publicações científicas nessa área (Haraldstad et al., 2019). Este facto, consubstanciado nas evidências da literatura, que revelam a frequência de prescrição de benzodiazepinas e/ou opiáceos (Murphy et al., 2018) nos sobreviventes do cancro, os quais manifestam tolerância e são comparticipados pelo sistema

público, ressaltam a importância de se estudar e implementar estudos com intervenções complementares inovadoras e inócuas. Além disso, os resultados reforçam a importância de se continuar a investir em tratamentos coadjuvantes que promovam o bem-estar dos doentes, assim como, permitam um maior autocontrolo sintomático, com a possibilidade de domiciliação destas intervenções. Igualmente, e numa perspetiva contínua, considera-se imperioso encetar esforços, para estudar o impacto de óleos essenciais hedónicos na realidade da polifarmácia em doentes oncológicos, uma vez que a sua ação numa panóplia de variáveis, poderá traduzir-se numa menor prescrição ou dosagem farmacológica, no decorrer da trajetória do cancro da mama e/ou na sobrevida. A constatação do impacto dos óleos essenciais hedónicos a nível farmacológico em futuros estudos poderá vir a traduzir-se numa diminuição da toxicidade orgânica, assim como, numa menor despesa pública, quer pela redução da comparticipação estatal nos fármacos de controlo sintomático, quer pela menor ocorrência de complicações médicas suscitadas pela polifarmácia (Balducci et al., 2013; Klepin et al., 2016; Maggiore et al., 2011). É por isso importante continuar a realizar-se estudos nesta área, pois a nível individual, caso os óleos essenciais provem a sua eficácia poderão permitir a diminuição do recurso a psicofármacos com risco de tolerância bem como facilitar a mudança de consciência ao nível da ação de produtos de índole natural e, fundamentalmente, o incremento da perspetiva do doente como um agente ativo (Walach & Loughlin, 2018) e importante no seu tratamento, saúde mental e bem-estar. Esta mudança de perspetiva permitiria aumentar o empoderamento e a responsabilidade do doente no seu trajeto clínico.

9. Referências

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J, C. J. M., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., Takeda, F., & the European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life (1993). The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365-376

Abe, K., Kroning, J., Greer, M. A., & Critchlow, V. (1979). Effects of destruction of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythms in plasma corticosterone, body temperature, feeding and plasma thyrotropin. *Neuroendocrinology*, *29*(2), 119-131. https://doi.org/10.1159/000122913.

Abercrombie, H. C., Giese-Davis, J., Sephton, S., Epel, E. S., Turner-Cobb, J. M., & Spiegel, D. (2004). Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(8), 1082-1092. https:// doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.11.003.

Abouhosseini Tabari, M., Hajizadeh Moghaddam, A., Maggi, F., & Benelli, G. (2018). Anxiolytic and antidepressant activities of Pelargonium roseum essential oil on Swiss albino mice: Possible involvement of serotonergic transmission. *Phytotherapy Research, 32*(6), 1014–1022. https://doi.org/10.1002/ptr.6038

Adams, R. N., Mosher, C. E., Cohee, A. A., Stump, T. E., Monahan, P. O., Sledge, G. W., Cella, D., & Champion, V. L. (2016). Avoidant coping and self-efficacy mediate relationships between perceived social constraints and symptoms among long-term breast cancer survivors. *Psycho-Oncology, 26*(7), 982–990. https://doi.org/10.1002/pon.4119

Adler, H. M. (2002). The sociophysiology of caring in the doctor-patient relationship. *Journal of General Internal Medicine*, *17*(11), 883–890. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10640.x

Adler, H. M. (2007). Toward a biopsychosocial understanding of the patient–physician relationship: An emerging dialogue. *Journal of General Internal Medicine*, *22*(2), 280–285. https://doi.org/10.1007/s11606-006-0037-8

Aerts, L., Christiaens, M. R., Enzlin, P., Neven, P., & Amant, F. (2014). Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: A prospective controlled study. *The Breast*, 23(5), 629–636. https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.012

Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer, 7*(3), 192–201. https://doi.org/10.1038/nrc2073

Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Li, Y., Furstenberg, C. T., Hanscom, B. S., Mulrooney, T.J., Schwartz, G.N., & Kaufman, P. A. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology, 28*(29), 4434–4440. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.0827

Ahn, S., Park, B., Noh, D., Nam, S., Lee, E., Lee, M., Kim, S. H., Lee, K. M., Park, S. M., & Yun, Y. (2007). Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Annals of Oncology, 18*(1), 173–182. https://doi.org/10.1093/annonc/mdl333

Aikens, J. E., Nease, D. E., Nau, D. P., Klinkman, M. S., & Schwenk, T. L. (2005). Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *The Annals of Family Medicine*, *3*(1), 23-30. https://doi.org/10.1370/afm.238

Akin, S., & Kas Guner, C. (2019). Investigation of the relationship among fatigue, self-efficacy and quality of life during chemotherapy in patients with breast, lung or gastrointestinal cancer. *European Journal of Cancer Care, 28*(1), e12898. https://doi.org/10.1111/ecc.12898

Akin, S., Can, G., Durna, Z., & Aydiner, A. (2008). The quality of life and self-efficacy of Turkish breast cancer patients undergoing chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing, 12*(5), 449–456. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2008.07.006

Alba, E., Calvo, L., Albanell, J., De la Haba, J. R., Lanza, A. A., Chacon, J. I., Sanchez-Rovira, P., Plazaola, A., Lopez Garcia-Asenjo, J. A., Bermejo, B., Carrasco, E., & Lluch, A. (2012). Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology, 23*(12), 3069–3074. https://doi.org/10.1093/annonc/mds132

Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., Hortobagyi, G. N., Livingston, R. B., Yeh, I.-T., Ravdin, P., Bugarini, R., Baehner, F. L., Davidson, N. E., Sledge, G. W., Winer, E. P., Hudis, C., Ingle, J. N., Perez, E. A., Pritchard, K. I., Shepherd, L., Gralow, J. R., Yoshizawa, C., ... Hayes, D. F. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology, 11*(1), 55–65. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70314-6

Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 5*(8), 601–611. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.007

Allard, M. E., & Katseres, J. (2016). Ce: Using essential oils to enhance nursing practice and for self-care. *AJN, American Journal of Nursing, 116*(2), 42–49. https://doi.org/10.1097/01.naj.0000480495.18104.db

Allen, J. D., Savadatti, S., & Gurmankin Levy, A. (2009). The transition from breast cancer 'patient' to 'survivor'. *Psycho-Oncology*, *18*(1), 71-78. https://doi.org/10.1002/pon.1380

Alwhaibi, M., AlRuthia, Y., Alhawassi, T. M., Almalag, H., Alsalloum, H., & Balkhi, B. (2020). Polypharmacy and comorbidities among ambulatory cancer patients: A cross-sectional retrospective study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice, 26*(5), 1052-1059. https://doi.org/10.1177/1078155219880255

American Cancer Society (2015, October). *Frequently asked questions about the American Cancer Society's breast cancer screening guideline*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/frequently-asked-questions-about-the-american-cancer-society-new-breast-cancer-screening-guideline.html

American Cancer Society (2019, September 20). *Types of Breast Cancer.* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html

American Cancer Society (2020, November 17). *American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html

Andersen, B. L., Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1994). A biobehavioral model of cancer stress and disease course. *American Psychologist*, *49*(5), 389. https://doi.org/10.1037//0003-066x.49.5.389.

Anderson, D. E., Bhatt, V. R., Schmid, K., Holstein, S. A., Lunning, M., Berger, A. M., & Rizzo, M. (2019). Neurophysiological evidence of impaired attention and working memory in untreated hematologic cancer patients. *Clinical Neurophysiology, 130*(8), 1243–1252. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.714

Ando-Tanabe, N., Iwamitsu, Y., Kuranami, M., Okazaki, S., Yasuda, H., Nakatani, Y., Yamamoto, K., Watanabe, M., & Miyaoka, H. (2012). Cognitive function in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy and healthy controls. *Breast Cancer, 21*(4), 453–462. https://doi.org/10.1007/s12282-012-0405-7

André, M. R., Amaral, S., Mayer, A., & Miranda, A., & ROR SUL Working Group. (2014). Breast cancer patients survival and associated factors: Reported outcomes from the southern cancer registry in Portugal. *Acta Médica Portuguesa, 27*(3), 325-30. https://doi.org/10.20344/amp.4784.

Andreotti, C., Root, J. C., Ahles, T. A., McEwen, B. S., & Compas, B. E. (2015). Cancer, coping, and cognition: A model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psycho-Oncology*, *24*(6), 617–623. https://doi.org/10.1002/pon.3683

Angelucci, F. L., Silva, V. V., Dal Pizzol, C., Spir, L. G., Praes, C. E. O., & Maibach, H. (2014). Physiological effect of olfactory stimuli inhalation in humans: An overview. *International Journal of Cosmetic Science, 36*(2), 117–123. https://doi.org/10.1111/ics.12096

Antoni, M. H., Lechner, S. C., Kazi, A., Wimberly, S. R., Sifre, T., Urcuyo, K. R., Phillips, K., Glück, S., & Carver, C. S. (2006). How stress management improves quality of life after treatment for breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *74*(6), 1143–1152. https://doi.org/10.1037/0022-006X.74.6.1143

Antoni, M. H., Lechner, S., Diaz, A., Vargas, S., Holley, H., Phillips, K., McGregor, B., Carver, C. S., & Blomberg, B. (2009). Cognitive behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer. *Brain, Behavior, and Immunity, 23*(5), 580–591. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.005

Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., Stefanek, M., & Sood, A. K. (2006). The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: Pathways and mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, *6*(3), 240. https://doi.org/10.1038/nrc1820.

Antonova, L., & Mueller, C. R. (2008). Hydrocortisone down-regulates the tumor suppressor gene BRCA1 in mammary cells: A possible molecular link between stress and breast cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*, *47*(4), 341-352. https://doi.org/10.1002/gcc.20538.

Antonova, L., Aronson, K., & Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: From epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*, *13*(2), 208. https://doi.org/10.1186/bcr2836

Antonovsky A. (1979). *Health, Stress, and Coping.* Jossey-Bass, San_Francisco

Apolinario, D., Braga, R. de C. O. P., Magaldi, R. M., Busse, A. L., Campora, F., Brucki, S., & Lee, S.-Y. D. (2012). Short assessment of health literacy for Portuguese-speaking adults. *Revista de Saúde Pública, 46*(4), 702–711. https://doi.org/10.1590/s0034-89102012005000047

Applebaum, A. J., Stein, E. M., Lord-Bessen, J., Pessin, H., Rosenfeld, B., & Breitbart, W. (2014). Optimism, social support, and mental health outcomes in patients with advanced cancer. *Psycho-Oncology, 23*(3), 299–306. https://doi.org/10.1002/pon.3418

Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom Management, 41*(1), 126–139. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021

Arne, M., Janson, C., Janson, S., Boman, G., Lindqvist, U., Berne, C., & Emtner, M. (2009). Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: Chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Primary Health Care, 27*(3), 141–147. https://doi.org/10.1080/02813430902808643

Arnett, M. G., Muglia, L. M., Laryea, G., & Muglia, L. J. (2015). Genetic approaches to hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Neuropsychopharmacology, 41*(1), 245–260. https://doi.org/10.1038/npp.2015.215

Aro, A. R., Koning, H. J. D., Schreck, M., Henriksson, M., Anttila, A., & Pukkala, E. (2005). Psychological risk factors of incidence of breast cancer: A prospective cohort study in Finland. *Psychological Medicine, 35*(10), 1515. https://doi.org/10.1017/s0033291705005313

Arriola, J. K. R., Mason, T. A., Bannon, K. A., Holmes, C., Powell, C. L., Horne, K., & O'Regan, R. (2014). Modifiable risk factors for adherence to adjuvant endocrine therapy among breast cancer patients. *Patient Education and Counseling, 95,* 98–103. https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.12.019

Arthur, D. W., & Vicini, F. A. (2011). Noninvasive breast cancer. In L. L. Gunderson & J. E. Tepper (Eds.), *Clinical radiation oncology* (3rd ed., pp. 1311-1320). Elsevier Sanders.

Ashley, L., Marti, J., Jones, H., Velikova, G., & Wright, P. (2015). Illness perceptions within 6 months of cancer diagnosis are an independent prospective predictor of health-related quality of life 15 months post-diagnosis. *Psycho-Oncology, 24*(11), 1463–1470. https://doi.org/10.1002/pon.3812

Ashour, M., Wink, M., & Gershenzon, J. (2010). Biochemistry of terpenoids: Monoterpenes, sesquiterpenes and diterpenes. In M. Wink (Ed.), *Annual plant reviews: Biochemistry of plant secondary metabolism* (2nd ed., Vol. 40, pp. 258–303). Wiley–Blackwell.

Association of Breast Surgery at Baso 2009. (2009). Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, *35(1)*, 1-22. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.01.008.

Ates, O., Soylu, C., Babacan, T., Sarici, F., Kertmen, N., Allen, D., Sever, A. R., & Altundag, K. (2016). Assessment of psychosocial factors and distress in women having adjuvant endocrine therapy for breast cancer: The relationship among emotional distress and patient and treatment-related factors. *SpringerPlus, 5*(1). https://doi.org/10.1186/s40064-016-2136-2

Auchter, A. M., & Monfils, M. H. (2015). Limbic system. In J. D. Wright (Ed.), *International encyclopedia of the social & behavioral sciences* (2nd ed., Vol. 14, pp. 125–130). Elsevier.

Avis, N. E., Johnson, A., Canzona, M. R., & Levine, B. J. (2018). Sexual functioning among early post-treatment breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer, 26*(8), 2605–2613. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4098-0

Ayaz, M., Sadiq, A., Junaid, M., Ullah, F., Subhan, F., & Ahmed, J. (2017). Neuroprotective and anti-aging potentials of essential oils from aromatic and medicinal plants. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 168. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00168

Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology, 20*(4), 136–140. https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014

Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*, 1–29. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422

Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, *56*(11), 851–864. https://doi.org/10.1037/0003-066X.56.11.851

Baddeley, A. D. (2020). Working memory. In A. Baddeley, M. E. Eysenck, & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (3rd ed., pp. 71-110). Routledge

Bahri, N., Najafi, T. F., Shandiz, F. H., Tohidinik, H. R., & Khajavi, A. (2019). The relation between stressful life events and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, *176*(1), 53-61. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05231-x

Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology, 46*(2), 446–475. https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106

Bakoyiannis, I., Tsigka, E.-A., Perrea, D., & Pergialiotis, V. (2015). The impact of endocrine therapy on cognitive functions of breast cancer patients: A systematic review. *Clinical Drug Investigation, 36*(2), 109–118. https://doi.org/10.1007/s40261-015-0364-9

Balducci, L., Goetz-Parten, D., & Steinman, M. A. (2013). Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Annals of Oncology, 24*(7), 36–40. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt266

Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review, 84*(2), 191-215. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.191

Bandura, A. (1990). Perceived self-efficacy in the exercise of personal agency. *Journal of Applied Sport Psychology, 2*(2), 128–163. https://doi.org/10.1080/10413209008406426

Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.

Barak, F., Ostrowsky, L. A., & Kreitler, S. (2012). Adjuvant chemotherapy for breast cancer patients: Patients' expectations and physicians' attitudes. *Palliative and Supportive Care, 10*(2), 107–114. https://doi.org/10.1017/s1478951511000733

Barchiesi, G., Mazzotta, M., Krasniqi, E., Pizzuti, L., Marinelli, D., Capomolla, E., Sergi, D., Amodio, A., Natoli, C., Gamucci, T., Vizza, E., Marchetti, P., Botti, C., Sanguineti, G., Ciliberto, G., Barba, M., & Vici, P. (2020). Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(10), 3528. https://doi.org/10.3390/ijms21103528

Bárez, M., Blasco, T., Fernández-Castro, J., & Viladrich, C. (2009). Perceived control and psychological distress in women with breast cancer: A longitudinal study. *Journal of Behavioral Medicine, 32*(2), 187–196. https://doi.org/10.1007/s10865-008-9180-5

Barnard, M. E., Boeke, C. E., & Tamimi, R. M. (2015). Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1856*(1), 73–85. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.06.002

Barnato S. E., & Gradishar W. J. (2015). Biological subtypes of breast cancer. In J. Strauss, W. Small, & G. Woloschak (Eds.), *Breast cancer biology for the radiation oncologist* (pp. 1-6). Springer. https://doi.org/10.1007/174_2014_1043

Barry, V., Stout, M. E., Lynch, M. E., Mattis, S., Tran, D. Q., Antun, A., Ribeiro, M. J., Stein, S. F., & Kempton, C. L. (2019). The effect of psychological distress on health outcomes: A systematic review

and meta-analysis of prospective studies. *Journal of Health Psychology*, *25*(2), 227-239. https://doi.org/10.1177/1359105319842931

Bartelink, H., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., Jager, J., Schinagl, D., Oei, B., Rodenhuis, C., Horiot, J-C., Struikmans, H., Van Limbergen, E., Kirova, Y., Elkhuizen, P., Bongartz, R., Miralbell, R., Morgan, D., Dubois, J-B., Remouchamps, V., ... Collette, L. (2015). Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 16*(1), 47–56. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71156-8

Baucom, D. H., Porter, L. S., Kirby, J. S., Gremore, T. M., Wiesenthal, N., Aldridge, W., Fredman, S. J., Stanton, S. E., Scott, J. L., Halford, K. W., & Keefe, F. J. (2009). A couple-based intervention for female breast cancer. *Psycho-Oncology, 18*(3), 276–283. https://doi.org/10.1002/pon.1395

Bayraktar, S., & Arun, B.K. (2019). Epidemiology, risk factors, and prevention. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Diagnosis and pathology* (2nd ed., Vol. 1, pp. 39-61). Springer Nature.

Belkacemi, Y., Hanna, N. E., Besnard, C., Majdoul, S., & Gligorov, J. (2018). Local and regional breast cancer recurrences: Salvage therapy options in the new era of molecular subtypes. *Frontiers in Oncology*, *8*, 112. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00112

Benito, M. A., Dounert, M. T. M., Crivillé, M. S., & Sanahuja, B. E. (2010). Diagnóstico por la imagen. In A. M. Roig, M. D. S. Mercadal, M. I. Sanz, & M. P. Puig, (Eds.), *Manual de práctica clínica en senología* (pp.14-19). Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

Beral, V., Peto, R., Pirie, K., & Reeves, G. (2019). Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *The Lancet, 394*(10204), 1139. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32033-1

Bergerot, C. D., Mitchell, H.-R., Ashing, K. T., & Kim, Y. (2017). A prospective study of changes in anxiety, depression, and problems in living during chemotherapy treatments: Effects of age and gender. *Supportive Care in Cancer, 25*(6), 1897–1904. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3596-9

Berman, M. G., Askren, M. K., Jung, M., Therrien, B., Peltier, S., Noll, D. C., Zhang, M., Ossher, L., Hayes, D.F., Reuter-Lorenz, P.A., & Cimprich, B. (2014). Pretreatment worry and neurocognitive responses in women with breast cancer. *Health Psychology, 33*(3), 222–231. https://doi.org/10.1037/a0033425

Bernhard, J., Luo, W., Ribi, K., Colleoni, M., Burstein, H. J., Tondini, C., Pinotti, G., Spazzapan, S., Ruhstaller, T., Puglisi, F., Pavesi, L., Parmar, V., Regan, M. M., Pagani, O., Fleming, G. F., Francis, P. A., Price, K. N., Coates, A. S., Gelber, R. D., ... Walley, B. A. (2015). Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): A combined analysis of two phase 3 randomised trials. *The Lancet Oncology, 16*(7), 848–858. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00049-2

Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z., & Rich, J. B. (2017). Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 83*, 417–428. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.028

Berridge, K., & Winkielman, P. (2003). What is an unconscious emotion? (The case for unconscious "liking"). *Cognition and Emotion*, *17*(2), 181–211. https://doi.org/10.1080/02699930302289

Berry, D. A., Cirrincione, C., Henderson, I. C., Citron, M. L., Budman, D. R., Goldstein, L.J., Martino, S., Perez, E. A., Muss, H. B., Norton, L., Hudis, C., & Winer E.P. (2006). Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA, 295*(14), 1658-67. https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658.

Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, J. K., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, L. G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain, 154*(8), 1181–1196. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.002

Berthold-Losleben, M., Habel, U., Brehl, A. -K., Freiherr, J., Losleben, K., Schneider, F., Amunts., K., & Kohn, N. (2018). Implicit affective rivalry: A behavioral and fMRI study combining olfactory and auditory stimulation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12*, 313. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00313

Bevers, T., El-Serag, H., Hanash, S., Thrift, A. P., Tsai, K., Maresso, K. C., & Hawk, E. (2020). Screening and early detection. In J. E. Niederhuber, J. O. Armitage, M. B. Kastan, J. H. Doroshow, & J. E. Tepper (Eds.), *Abeloff's clinical oncology* (6th ed., pp. 375-398.e7). Elsevier.

Bick U., & Helbich T. H. (2019). Follow-up of patients with breast cancer: Imaging of local recurrence and distant metastases. In J. Hodler, R. Kubik-Huch, & G. von Schulthess (Eds.), *Diseases of the chest, breast, heart and vessels 2019-2022* (pp.167-178). Springer International Publishing. https://doi.org/ 10.1007/978-3-030-11149-6

Bickell, N. A., Weidmann, J., Fei, K., Lin, J. J., & Leventhal, H. (2009). Underuse of breast cancer adjuvant treatment: Patient knowledge, beliefs, and medical mistrust. *Journal of Clinical Oncology, 27*(31), 5160–5167. https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.9773

Bidstrup, P. E., Christensen, J., Mertz, B. G., Rottmann, N., Dalton, S. O., & Johansen, C. (2015). Trajectories of distress, anxiety, and depression among women with breast cancer: Looking beyond the mean. *Acta Oncologica, 54*(5), 789–796. https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.1002571

Bieyabanie, M. H., Charandabi, S. M-A., & Mirghafourvand, M. (2019). A randomized controlled trial regarding the effectiveness of group counseling on self-efficacy in mastectomized women. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences, 6*(1), 78–84.

Bigatti, S. M., Steiner, J. L., & Miller, K. D. (2012). Cognitive appraisals, coping and depressive symptoms in breast cancer patients. *Stress and Health, 28*(5), 355–361. https://doi.org/10.1002/smi.2444

Biggs, A., Brough, P., & Drummond, S. (2017). Lazarus and Folkman's psychological stress and coping theory. In C. L. Cooper & J. Campbell (Eds.), *The handbook of stress and health: A guide to research and practice* (pp. 351-387). John Wiley & Sons Ltd

Blackburn, L., Achor, S., Allen, B., Bauchmire, N., Dunnington, D., Klisovic, R., Naber, S., Roblee, K., Samczak, A., Tomlinson-Pinkham, K., & Chipps, E. (2017). The effect of aromatherapy on insomnia and other common symptoms among patients with acute leukemia. *Oncology Nursing Forum, 44*(4), E185–E193. https://doi.org/10.1188/17.onf.e185-e193.

Bland, K. I., Copeland, E. M., & Klimberg, V. S. (2018). Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In K. I. Bland, E. M. Copeland, V. S. Klimberg, & W. J. Gradishar (Eds.), *The breast. comprehensive management of benign and malignant diseases* (5th ed., pp. 159-213). Elsevier. https://doi.org/10.1016/C2014-0-01946-6.

Blasini, M., Peiris, N., Wright, T., & Colloca, L. (2018). The role of patient–practitioner relationships in placebo and nocebo phenomena. In L. Colloca (Ed.), *International review of neurobiology. Neurobiology of the placebo effect part II* (Vol. 139, pp. 211–231). Elsevier. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.033.

Bleiker, E. M. A., Hendriks, J. H. C. L., Otten, J. D. M., Verbeek, A. L. M., & van der Ploeg, H. M. (2008). Personality factors and breast cancer risk: A 13-year follow-up. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 100*(3), 213–218. https://doi.org/10.1093/jnci/djm280.

Blommaert, J., Schroyen, G., Vandenbulcke, M., Radwan, A., Smeets, A., Peeters, R., Sleurs, C., Neven, P., Wildiers, H., Amant, F., Sunaert, S., & Deprez, S. (2019). Age-dependent brain volume and neuropsychological changes after chemotherapy in breast cancer patients. *Human Brain Mapping*, *40*(17), 1-17. https://doi.org/10.1002/hbm.24753.

Bloom, J. R., Stewart, S. L., Oakley-Girvan, I., Banks, P. J., & Shema, S. (2012). Quality of life of younger breast cancer survivors: Persistence of problems and sense of well-being. *Psycho-Oncology, 21*(6), 655–665. https://doi.org/10.1002/pon.1965.

Bober, S. L., Hoke, L. A., Duda, R. B., Regan, M. M., & Tung, N. M. (2004). Decision-making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: Clinical and psychological factors. *Journal of Clinical Oncology, 22*(24), 4951–4957. https://doi.org/10.1200/jco.2004.05.192.

Bonhof, C. S., Mols, F., Vos, M. C., Pijnenborg, J. M. A., Boll, D., Vreugdenhil, G., Ezendam, N.P.M., & van de Poll-Franse, L. V. (2018). Course of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer patients: A longitudinal study. *Gynecologic Oncology, 149*(3), 455–463. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.03.052.

Boquiren, V. M., Esplen, M. J., Wong, J., Toner, B., Warner, E., & Malik, N. (2015). Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance. *Psycho-Oncology, 25*(1), 66–76. https://doi.org/10.1002/pon.3819.

BorjAlilu, S., Kaviani, A., Helmi, S., Karbakhsh, M., & Mazaheri, M. A. (2017). Exploring the role of self-efficacy for coping with breast cancer: A systematic review. *Archives of Breast Cancer, 4*(2), 42-57. https://doi.org/10.19187/abc.20174242-57.

Bower, J. E., Ganz, P. A., Dickerson, S. S., Petersen, L., Aziz, N., & Fahey, J. L. (2005). Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology, 30*(1), 92–100. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.003.

Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Arevalo, J. M. G., & Cole, S. W. (2011). Fatigue and gene expression in human leukocytes: Increased NF-κB and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Brain, Behavior, and Immunity, 25*(1), 147–150. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.010.

Bowling, A. (1995). What things are important in people's lives? *Social Science and Medicine*, *41*(10), 1447-1462. https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00113-L.

Bowling, A. (2010). Do older and younger people differ in their reported well-being? A national survey of adults in Britain. *Family Practice, 28*(2), 145–155. https://doi.org/10.1093/fampra/cmq082.

Bozovic, D., Racic, M., & Ivkovic, N. (2013). Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Medical Archives*, *67*(5), 374. https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.374-377.

Bradshaw, M., & Wefel, J. (2014). The neuropsychology of oncology. In M. Parsons & T. Hammeke (Eds.), *Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment* (3rd ed., pp. 313–337). American Psychological Association.

Brandberg, Y., Bolund, C., Sigurdardottir, V., Sjödén, P. O., & Sullivan, M. (1992). Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. *Psycho-Oncology*, *1*(2), 71-78. https://doi.org/10.1002/pon.2960010204

Brands, A. M. A., Biessels, G. J., de Haan, E. H. F., Kappelle, L. J., & Kessels, R. P. C. (2005). The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis. *Diabetes Care, 28*(3), 726–735. https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726.

Braunstein, L. Z., Taghian, A. G., Niemierko, A., Salama, L., Capuco, A., Bellon, J. R., Wong, J. S., Punglia, R. S., MacDonald, S. M., & Harris, J. R. (2016). Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. *Breast Cancer Research and Treatment, 161*(1), 173–179. https://doi.org/10.1007/s10549-016-4031-5.

Bray, V. J., Dhillon, H. M., Bell, M. L., Kabourakis, M., Fiero, M. H., Yip, D., Boyle, F., Price, M. A., & Vardy, J. L. (2017). Evaluation of a web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology, 35*(2), 217–225. https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.8201.

Brierley, J., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2017). *TNM classification of malignant tumours* (8th ed.). John Wiley & Sons, Ltd.

Broadbent, E. (2010). Illness perceptions and health: Innovations and clinical applications. *Social and Personality Psychology Compass*, *4*(4), 256–266. https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2010.00260.x.

Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The Brief Illness Perception Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research, 60*(6), 631–637. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020.

Broca, P. (2015). Comparative anatomy of the cerebral convolutions. The great limbic lobe and the limbic fissure in the mammalian series (D. Furlani, P. R. Hof, & L. Pessoa, Trans.). *Journal of Comparative Neurology*, *523*(17), 2501–2554. https://doi.org/10.1002/cne.23856 (Original work published 1878).

Brown, G. C. (2015). Living too long: The current focus of medical research on increasing the quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. *EMBO Reports, 16*(2), 137–141. https://doi.org/10.15252/embr.201439518

Brunault, P., Champagne, A.-L., Huguet, G., Suzanne, I., Senon, J.-L., Body, G., Rusch, E., Magnin, G., Voyer, M., Réveillère, C., & Camus, V. (2015). Major depressive disorder, personality disorders, and coping strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients. *Psycho-Oncology, 25*(5), 513–520. https://doi.org/10.1002/pon.3947.

Bruno, J., Hosseini, S. M. H., & Kesler, S. (2012). Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiology of Disease, 48*(3), 329–338. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.07.009.

Bryck, R. L., & Fisher, P. A. (2012). Training the brain: Practical applications of neural plasticity from the intersection of cognitive neuroscience, developmental psychology, and prevention science. *American Psychologist, 67*(2), 87–100. https://doi.org/10.1037/a0024657.

Buick, D. (1997). Illness representations and breast cancer: Coping with radiation and chemotherapy. In K. J. Petrie & J. Weinman (Eds.), *Perceptions of health and illness* (pp. 379–409). Harwood Academic Publishers.

Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2005). Emotional distress: The sixth vital sign in cancer care. *Journal of Clinical Oncology, 23*(26), 6440–6441. https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.3259.

Burgess, C., Cornelius, V., Love, S., Graham, J., Richards, M., & Ramirez, A. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: Five year observational cohort study. *BMJ, 330*(7493), 702. https://doi.org/10.1136/bmj.38343.670868.d3.

Burroni, A. G., Fassino, M., Torti, A., & Visentin, E. (2015). How do disease perception, treatment features, and dermatologist-patient relationship impact on patients assuming topical treatment? An Italian survey. *Patient Related Outcome Measures, 16*(6), 9-17. https://doi.org/10.2147/PROM.S76551.

Burstein, H. J., Lacchetti, C., & Griggs, J. J. (2019). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *Journal of Oncology Practice, 15*(2), 106–107. https://doi.org/10.1200/jop.18.00617.

Burwell, S. R., Case, L. D., Kaelin, C., & Avis, N. E. (2006). Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *Journal of Clinical Oncology, 24*(18), 2815–2821. https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.2499.

Cabioğlu, N., Özkurt, E., & Polat, A. K. (2019). Local-regional recurrence after breast-conservation treatment or mastectomy. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Management and therapies* (2nd ed., Vol. 2, pp. 401-418). Springer Nature.

Cabioğlu, N., Yavuz, E., & Aydiner, A. (2019). Breast cancer staging. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Management and therapies* (2nd ed., Vol. 2, pp. 25-51). Springer Nature.

Caffo, O., Amichetti, M., Ferro, A., Lucenti, A., Valduga, F., & Galligioni, E. (2003). Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 80*(1), 39–48. https://doi.org/10.1023/a:1024435101619.

Cahir, C., Guinan, E., Dombrowski, S. U., Sharp, L., & Bennett, K. (2015). Identifying the determinants of adjuvant hormonal therapy medication taking behaviour in women with stages I–III breast cancer:

A systematic review and meta-analysis. *Patient Education and Counseling, 98*(12), 1524–1539. https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.05.013.

Cardenal, V., Ortiz-Tallo, M., Frías, I. M., & Lozano, J. M. (2008). Life stressors, emotional avoidance and breast cancer. *The Spanish Journal of Psychology*, *11*(2), 522-530.

Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology, 26*(5), 8–30. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189.

Carlson, L. E., Campbell, T. S., Garland, S. N., & Grossman, P. (2007). Associations among salivary cortisol, melatonin, catecholamines, sleep quality and stress in women with breast cancer and healthy controls. *Journal of Behavioral Medicine*, *30*(1), 45-58. https://doi.org/10.1007/s10865-006-9082-3.

Carpenter, K. M., Stoner, S. A., Schmitz, K., McGregor, B. A., & Doorenbos, A. Z. (2014). An online stress management workbook for breast cancer. *Journal of Behavioral Medicine, 37*(3), 458–468. https://doi.org/10.1007/s10865-012-9481-6.

Carper, M. M., Traeger, L., Gonzalez, J. S., Wexler, D. J., Psaros, C., & Safren, S. A. (2014). The differential associations of depression and diabetes distress with quality of life domains in type 2 diabetes. *Journal of Behavioral Medicine, 37*(3), 501–510. https://doi.org/10.1007/s10865-013-9505-x.

Carreira, H., Williams, R., Funston, G., Stanway, S. J., & Bhaskaran, K. (2019). Risk of anxiety and depression in breast cancer survivors compared to women who have never had cancer: A population-based cohort study in the United Kingdom. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(15), 1564-1564. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1564.

Carver, C. S., Pozo, C., Harris, S. D., Noriega, V., Scheier, M. F., Robinson, D. S., Ketcham, A. S., Moffat, F. L., & Clark, K. C. (1993). How coping mediates the effect of optimism on distress: A study of women with early stage breast cancer. *Journal of Personality and Social Psychology*, *65*(2), 375–390. https://doi.org/10.1037/0022-3514.65.2.375.

Carver, C. S., Smith, R. G., Antoni, M. H., Petronis, V. M., Weiss, S., & Derhagopian, R. P. (2005). Optimistic personality and psychosocial well-being during treatment predict psychosocial well-being among long-term survivors of breast cancer. *Health Psychology, 24*(5), 508–516. https://doi.org/10.1037/0278-6133.24.5.508.

Casavilca-Zambrano, S., Custodio, N., Liendo-Picoaga, R., Cancino-Maldonado, K., Esenarro, L., Montesinos, R., Bertani, S., Fejerman, L., Guerchet, M., & Vidaurre, T. (2020). Depression in women with a diagnosis of breast cancer. Prevalence of symptoms of depression in Peruvian women with early breast cancer and related sociodemographic factors. *Seminars in Oncology*, *47*(5), 293-301. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.08.003.

Cash, E., Sephton, S. E., Chagpar, A. B., Spiegel, D., Rebholz, W. N., Zimmaro, L. A., Tillie, J. M., & Dhabhar, F. S. (2015). Circadian disruption and biomarkers of tumor progression in breast cancer patients awaiting surgery. *Brain, Behavior, and Immunity, 48*, 102-14. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.017.

Castellon, S. A., Ganz, P. A., Bower, J. E., Petersen, L., Abraham, L., & Greendale, G. A. (2004). Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 26*(7), 955–969. https://doi.org/10.1080/13803390490510905.

Catani, M., Dell'Acquaa, F., & de Schottena, M. T., (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1724–1737. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.

Cavaco, S., Goncalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013). Trail Making Test: Regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(2), 189–198. https://doi.org/10.1093/arclin/acs115.

Chabowski, M., Polanski, J., Jankowska-Polańska, B., Rosińczuk, J., & Szymanska-Chabowska, A. (2016). Quality of life of patients with lung cancer. *OncoTargets and Therapy, 9,* 1023-1028. https://doi.org/10.2147/ott.s100685.

Champion, V. L., Ziner, K. W., Monahan, P. O., Stump, T. E., Cella, D., Smith, L. G., Bell, C. J., Ah, D. V., & Sledge, G. W. (2013). Development and psychometric testing of a breast cancer survivor self-efficacy scale. *Oncology Nursing Forum*, *40*(6), 403–410. https://doi.org/10.1188/13.onf.e403-e410.

Champney, T. H. (2016). Limbic system. In T. H. Champney (Ed.), *Essential clinical neuroanatomy* (pp. 235-245). John Wiley & Sons, Ltd.

Chan, F., Gelman, J. S., Ditchman, N., Kim, J. H., & Chiu, C-Y (2009). The World Health Organization ICF model as a conceptual framework of disability. In F. Chan, E. da Silva Cardoso, & J. A. Chronister (Eds.), *Understanding psychosocial adjustment to chronic illness and disability: A handbook for evidence-based practitioners in rehabilitation* (pp. 23-49). Springer Publishing Company.

Chan, S., & Debono, M. (2010). Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, *1*(3), 129-138. https://doi.org/10.1177/2042018810380214.

Chan, S., & Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 1*(3), 129–138. https://doi.org/10.1177/2042018810380214.

Chan, S., Chen, J. -H., Li, S., Chang, R., Yeh, D. -C., Chang, R. -F., Yeh, L-R., Kwong, J., & Su, M.-Y. (2017). Evaluation of the association between quantitative mammographic density and breast cancer occurred in different quadrants. *BMC Cancer, 17*(1), 274. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3270-0.

Chang, H.-J., Chen, W.-X., Lin, E. C.-L., Tung, Y.-Y., Fetzer, S., & Lin, M.-F. (2014). Delay in seeking medical evaluations and predictors of self-efficacy among women with newly diagnosed breast cancer: A longitudinal study. *International Journal of Nursing Studies, 51*(7), 1036–1047. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.10.024.

Chang, J. M., Leung, J. W. T., Moy, L., Ha, S. M., & Moon, W. K. (2020). Axillary nodal evaluation in breast cancer: State of the art. *Radiology*, *295*(3), 192534. https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534.

Chapman, B. P., Fiscella, K., Kawachi, I., Duberstein, P., & Muennig, P. (2013). Emotion suppression and mortality risk over a 12-year follow-up. *Journal of Psychosomatic Research, 75*(4), 381–385. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.07.014.

Chatterjee, A., & Erban, J. K. (2017). Neoadjuvant therapy for treatment of breast cancer: The way forward, or simply a convenient option for patients? *Gland Surgery, 6*(1), 119-124. https://doi.org/10.21037/gs.2016.08.07.

Chen, A. B., Cronin, A., Weeks, J. C., Chrischilles, E. A., Malin, J., Hayman, J. A., & Schrag, D. (2013). Expectations about the effectiveness of radiation therapy among patients with incurable lung cancer. *Journal of Clinical Oncology, 31*(21), 2730–2735. https://doi.org/10.1200/jco.2012.48.5748.

Chen, C. C., David, A. S., Nunnerley, H., Michell, M., Dawson, J. L., Berry, H., Dobbs, J., & Fahy, T. (1995). Adverse life events and breast cancer: Case-control study. *BMJ*, *311*(7019), 1527-1530. https://doi.org/10.1136/bmj.311.7019.1527.

Chen, Q., Li, S., Wang, M., Liu, L., & Chen, G. (2018). Health-related quality of life among women breast cancer patients in eastern China. *BioMed Research International*, *2018*, 1–12. https://doi.org/10.1155/2018/1452635.

Chen, Q., Yang, W., Li, W., Wei, D., Li, H., Lei, Q., Zhang, Q., & Qiu, J. (2014). Association of creative achievement with cognitive flexibility by a combined voxel-based morphometry and resting-state functional connectivity study. *NeuroImage, 102*, 474–483. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.008.

Chen, X., Li, J., Ren, J., Hu, X., Zhu, C., Tian, Y., Hu, P., Ma, H., Yu, F., & Wang, K. (2014). Selective impairment of attention networks in breast cancer patients receiving chemotherapy treatment. *Psycho-Oncology, 23*(10), 1165–1171. https://doi.org/10.1002/pon.3539.

Chen, X., Zheng, Y., Zheng, W., Gu, K., Chen, Z., Lu, W., & Shu, X. O. (2009). Prevalence of depression and its related factors among Chinese women with breast cancer. *Acta Oncologica, 48*(8), 1128–1136. https://doi.org/10.3109/02841860903188650.

Cheng, H., Sit, J. W. H., & Cheng, K. K. F. (2016). A mixed-methods exploration of the quality of life of Chinese breast cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology, 34*(3), 240–257. https://doi.org/10.1080/07347332.2016.1161689.

Cheng, S.-Y., Lai, Y.-H., Chen, S.-C., Shun, S.-C., Liao, Y.-M., Tu, S.-H., Chen, C-S., Hsiang, C-Y., & Chen, C.-M. (2012). Changes in quality of life among newly diagnosed breast cancer patients in Taiwan. *Journal of Clinical Nursing, 21*(1-2), 70–79. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.03735.x.

Chintamani, Gogne, A., Khandelwal, R., Tandon, M., Jain, S., Kumar, Y., Narayan, N., Rahul Bamal, R., Srinivas, S., & Saxena, S. (2011). The correlation of anxiety and depression levels with response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *JRSM Short Reports*, *2*(3), 1–5. https://doi.org/10.1258/shorts.2010.010072.

Chirico, A., Lucidi, F., Merluzzi, T., Alivernini, F., Laurentiis, M., Botti, G., & Giordano, A. (2017). A meta-analytic review of the relationship of cancer coping self-efficacy with distress and quality of life. *Oncotarget, 8*(22), 36800-36811. https://doi.org/10.18632/oncotarget.15758.

Chirico, A., Serpentini, S., Merluzzi, T., Mallia, L., Del Bianco, P., Martino, R., Trentin, L., Bucci, E., Laurentiis, M., Capovilla, E., Lucidi, F., Botti, G., & Giordano, A. (2017). Self-efficacy for coping moderates the effects of distress on quality of life in palliative cancer care. *Anticancer Research, 37*, 1609–161. https://doi.org/10.21873/anticanres.11491.

Cho, E., & Docherty, S. L. (2020). Beyond resilience. A concept analysis of human flourishing in adolescents and young adults with cancer. *Advances in Nursing Science, 43*(2), 172–189. https://doi.org/10.1097/ans.0000000000000292.

Choi, S. Y., & Park, K. (2016). Effect of inhalation of aromatherapy oil on patients with perennial allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016*, 1–7. https://doi.org/10.1155/2016/7896081.

Chojnacka-Szawłowska, G., Kloc, W., Zdun-Ryżewska, A., Basiński, K., Majkowicz, M., Leppert, W., Kurlandt, P., & Libionka, W. (2019). Impact of different illness perceptions and emotions associated with chronic back pain on anxiety and depression in patients qualified for surgery. *Pain Management Nursing*, *20*(6), 599-603. https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.02.009.

Choudhery, S., Polley, E., & Conners, A. L. (2020). Assessment of MRI-detected lesions on screening tomosynthesis in patients with newly diagnosed breast cancer. *Clinical Imaging, 59*(1), 50–55. https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.09.007.

Christensen, D. N. (1983). Postmastectomy couple counseling: An outcome study of a structured treatment protocol. *Journal of Sex & Marital Therapy, 9*(4), 266–275. https://doi.org/10.1080/00926238308410913.

Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology, 5*(7), 374-81. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106.

Chrousos, G. P., & Kino, T. (2007). Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress, 10*(2), 213-9. https://doi.org/10.1080/10253890701292119.

Chu, W., Dialla, P. O., Roignot, P., Bone-Lepinoy, M.-C., Poillot, M.-L., Coutant, C., Arveux, P., & Dabakuyo-Yonli, T. S. (2016). Determinants of quality of life among long-term breast cancer survivors. *Quality of Life Research, 25*(8), 1981–1990. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1248-z

Chung, S., Son, G. H., & Kim, K. (2011). Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1812*(5), 581-591. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.02.003.

Cillessen, L., Johannsen, M., Speckens, A. E. M., & Zachariae, R. (2019). Mindfulness-based interventions for psychological and physical health outcomes in cancer patients and -survivors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psycho-Oncology, 28*(12), 2257-2269. https://doi.org/10.1002/pon.5214.

Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P. M., Therrien, B., Normolle, D., Berman, M. G., Hayes, D. F., Noll, D. C., Peltier, S., & Welsh, R. C. (2010). Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 32*(3), 324–331. https://doi.org/10.1080/13803390903032537.

Cimprich, B., Ronis, D. L., & Martinez-Ramos, G. (2002). Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors. *Cancer Practice, 10*(2), 85–93. https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.2002.102006.x.

Clark, D. A., & Beck, A. T. (1999). *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. John Wiley.

Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010a). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *Trends in Cognitive Sciences, 14*(9), 418–424. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.06.007.

Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010b). *Cognitive therapy of anxiety disorders: Science and practice.* Guilford Press.

Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology, 100*(3), 316–336. https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316.

Clarke, D. M., & Currie, K. C. (2009). Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: A review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *The Medical Journal of Australia, 190*(7), 54-60. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02471.x.

Clarke, M., Coates, A. S., Darby, S. C., Davies, C., Gelber, R. D., Godwin, J., Goldhirsch, A., Gray, R., Peto, R., Pritchard, K. I., & Wood, W.C. (2008). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet, 371*(9606), 29-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60069-0.

Clatworthy, J., Bowskill, R., Parham, R., Rank, T., Scott, J., & Horne, R. (2009). Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a necessity-concerns framework. *Journal of Affective Disorders, 116*(1-2), 51–55. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.004.

Cleutjens, F. A. H. M., Spruit, M. A., Ponds, R. W. H. M., Vanfleteren, L. E. G. W., Franssen, F. M. E., Gijsen, C., Dijkstra, J. B., Wouters, E. F. M., & Janssen, D. J. A. (2017). Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease, 15*(2), 91–102. https://doi.org/10.1177/1479972317709651.

Cohen, L., Hack, T. F., Moor, C. de, Katz, J., & Goss, P. E. (2000). The effects of type of surgery and time on psychological adjustment in women after breast cancer treatment. *Annals of Surgical Oncology, 7*(6), 427–434. https://doi.org/10.1007/s10434-000-0427-9.

Cohen, S., & Herbert, T. B. (1996). Health psychology: Psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology, 47*(1), 113–142. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.47.1.113.

Coldman, A., Phillips, N., Warren, L., & Kan, L. (2007). Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *International Journal of Cancer, 120(5), 1076–1080.* https://doi.org/10.1002/ijc.22249.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet, 394*(10204), 1159-1168. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31709-x.

Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology, 18*(2), 134–143. https://doi.org/10.1002/pon.1379.

Collins, B., MacKenzie, J., Tasca, G. A., Scherling, C., & Smith, A. (2012). Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: A dose-response study. *Psycho-Oncology, 22*(7), 1517–1527. https://doi.org/10.1002/pon.3163.

Collins, K. K., Liu, Y., Schootman, M., Aft, R., Yan, Y., Dean, G., Eilers, M., & Jeffe, D. B. (2010). Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Research and Treatment, 126*(1), 167–176. https://doi.org/10.1007/s10549-010-1077-7.

Conroy, S. K., McDonald, B., Ahles, T. A., West, J., & Saykin, J. (2013). Chemotherapy-induced amenorrhea: A prospective study of brain activation changes and neurocognitive correlates. *Brain Imaging and Behavior, 7*(4), 491–500. https://doi.org/10.1007/s11682-013-9240-5.

Copinschi, G., & Challet, E. (2016). Endocrine rhythms, the sleep-wake cycle, and biological clocks. In J. L. Jameson & L. De Groot (Eds.), *Endocrinology: Adult & pediatric* (7th ed., vol. 2, pp. 197-232). Elsevier Saunders.

Corter, A. L., Findlay, M., Broom, R., Porter, D., & Petrie, K. J. (2012). Beliefs about medicine and illness are associated with fear of cancer recurrence in women taking adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *British Journal of Health Psychology, 18*(1), 168–181. https://doi.org/10.1111/bjhp.12003.

Cowan, N. (2005). *Essays in cognitive psychology. Working memory capacity.* Psychology Press. https://doi.org/10.4324/9780203342398.

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in Brain Change*, *169*, 323–338. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(07)00020-9.

Cronin, P. A., & Gemignani, M. L. (2018). Breast diseases. In P. J. DiSaia, W. T. Creasman, R. S. Mannel, D. S. McMeekin, & D. G. Mutch (Eds.), *Clinical gynecologic oncology* (9th ed., pp.320-353). Elsevier.

Cui, Y., Shu, X.-O., Gao, Y., Cai, H., Wen, W., Ruan, Z.-X., Jin, F., & Zheng, W. (2004). The long-term impact of medical and socio-demographic factors on the quality of life of breast cancer survivors among Chinese women. *Breast Cancer Research and Treatment, 87*(2), 135–147. https://doi.org/10.1023/b:brea.0000041620.76871.97.

Cutuli, B., De Lafontan, B., Kirova, Y., Auvray, H., Tallet, A., Avigdor, S., Brunaud, C., & Delva, C. (2015). Lobular carcinoma in situ (LCIS) of the breast: Is long-term outcome similar to ductal carcinoma in situ (DCIS)? Analysis of 200 cases. *Radiation Oncology, 10*(1), 100. https://doi.org/10.1186/s13014-015-0379-7.

Cvetković, J., & Nenadović, M. (2016). Depression in breast cancer patients. *Psychiatry Research, 240*, 343–347. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.048.

Dafni, U., Tsourti, Z., & Alatsathianos, I. (2019). Breast cancer statistics in the European union: Incidence and survival across European countries. *Breast Care*, *14*(6), 344-353. https://doi.org/10.1159/000503219.

Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences, 38*(9), 571–578. https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003.

Dalton, P. (1999). Cognitive influences on health symptoms from acute chemical exposure. *Health Psychology, 18*(6), 579–590. https://doi.org/10.1037/0278-6133.18.6.579.

Damholdt, M., Mehlsen, M., O'Toole, M., Andreasen, R., Pedersen, A., & Zachariae, R. (2016). Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints - A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology, 25*(11), 1293–1300. https://doi.org/10.1002/pon.4058.

Danhauer, S. C., Case, L. D., Tedeschi, R., Russell, G., Vishnevsky, T., Triplett, K., Ip, E. H., & Avis, N. E. (2013). Predictors of posttraumatic growth in women with breast cancer: Posttraumatic growth and breast cancer. *Psycho-Oncology*, *22*(12), 2676–2683. https://doi.org/10.1002/pon.3298.

Danhauer, S. C., Crawford, S. L., Farmer, D. F., & Avis, N. E. (2009). A longitudinal investigation of coping strategies and quality of life among younger women with breast cancer. *Journal of Behavioral Medicine, 32*(4), 371–379. http://doi.org/10.1007/s10865-009-9211-x.

Daniels, J. K., & Vermetten, E. (2016). Odor-induced recall of emotional memories in PTSD - Review and new paradigm for research. *Experimental Neurology, 284,* 168–180. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.08.001.

Darvas, Z., Martin, P., & Ragot, X. (2019). The economic case for an expenditure rule in Europe. In J. Pisani-Ferry & J. Zettelmeyer (Eds.), *Risk sharing plus market discipline: A new paradigm for euro area reform? A debate* (pp.123-129). CEPR Press.

Davies, C. R., & Harrington, J. J. (2016). Impact of obstructive sleep apnea on neurocognitive function and impact of continuous positive air pressure. *Sleep Medicine Clinics, 11*(3), 287–298. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.04.006.

Davis, J. C., Marra, C. A., Najafzadeh, M., & Liu-Ambrose, T. (2010). The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women. *BMC Geriatrics, 10*(1), 16. https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-16.

De Laurentiis, M., Cancello, G., D'Agostino, D., Giuliano, M., Giordano, A., Montagna, E., Lauria, R., Forestieri, V., Esposito, A., Silvestro, L., Pennacchio, R., Criscitiello, C., Montanino, A., Limite, G., Bianco, A. R., & De Placido, S. (2008). Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology, 26*(1), 44–53. https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.3787.

de Ligt, K. M., Spronk, P. E. R., van Bommel, A. C. M., Vrancken Peeters, M. T. F. D., Siesling, S., & Smorenburg, C. H. (2018). Patients' experiences with decisions on timing of chemotherapy for breast cancer. *The Breast, 37*, 99–106. https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.016.

Debess, J., Riis, J. Ø., Engebjerg, M. C., & Ewertz, M. (2010). Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: A population-based longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment, 121*(1), 91–100. https://doi.org/10.1007/s10549-010-0756-8.

Dempster, M., McCorry, N. K., & Howell, D. (2015). Illness perceptions and coping in physical health conditions: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, *79*(6), 506–513. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.10.006.

Denduluri, N., Somerfield, M. R., Eisen, A., Holloway, J. N., Hurria, A., King, T. A., Lyman, G. H., Partridge, A. H., Telli, M. L., Trudeau, M. E., & Wolff, A. C. (2016). Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (her2) – negative and adjuvant targeted therapy for her2-positive breast cancers: An American society of clinical oncology guideline adaptation of the cancer care Ontario clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology, 34*(20), 2416–2427. https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.0182.

Denlinger, C. S., Ligibel, J. A., Are, M., Baker, K. S., Demark-Wahnefried, W., Friedman, D. L., Goldman, M., Jones, L., King, A., Ku, G. H., Kvale, E., Langbaum, T. S., Leonardi-Warren, K., McCabe, M. S., Melisko, M., Montoya, J. G., Mooney, K., Morgan, M. A., Moslehi, J. J., ... Freedman-Cass, D. A. (2014). Survivorship: Cognitive function, version 1.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 12*(7), 976–986. https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0094.

Derr, R. L., Cameron, S. J., & Golden, S. H. (2006). Pre-analytic considerations for the proper assessment of hormones of the hypothalamic-pituitary axis in epidemiological research. *European Journal of Epidemiology*, *21*(3), 217-226. https://doi.org/10.1007/s10654-006-0011-0.

Derry, H. M., Jaremka, L. M., Bennett, J. M., Peng, J., Andridge, R., Shapiro, C., Malarkey, W. B., Emery, C. F., Layman, R., Mrozek, E., Ronald Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2014). Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology, 24*(8), 958–966. https://doi.org/10.1002/pon.3707.

DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *69*(6), 438-451. https://doi.org/10.3322/caac.21583.

Desjardins, L., Thigpen, J. C., Kobritz, M., Bettis, A. H., Gruhn, M. A., Ichinose, M., Hoskinson, K., Fraley, C., Vreeland, A., McNally, C., & Compas, B. E. (2017). Parent reports of children's working memory, coping, and emotional/behavioral adjustment in pediatric brain tumor patients: A pilot study. *Child Neuropsychology, 24*(7), 959–974. https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1365828.

Dialla, P. O., Chu, W.-O., Roignot, P., Bone-Lepinoy, M.-C., Poillot, M.-L., Coutant, C., Arveux, P., & Dabakuyo-Yonli, T. S. (2015). Impact of age-related socio-economic and clinical determinants of quality of life among long-term breast cancer survivors. *Maturitas, 81*(3), 362–370. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.03.025.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology, 64*(1), 135–168. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750.

Diefenbach, M. A., & Leventhal, H. (1996). The common-sense model of illness representation: Theoretical and practical considerations. *Journal of Social Distress & the Homeless, 5*(1), 11-38. https://doi.org/10.1007/BF02090456.

Diego, M. A., Jones, N. A., Field, T., Hernandez-reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., McAdam, V., Galamaga, R., & Galamaga, R. (1998). Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *International Journal of Neuroscience, 96*(3-4), 217–224. https://doi.org/10.3109/00207459808986469.

Dieterich, M., Stubert, J., Reimer, T., Erickson, N., & Berling, A. (2014). Influence of lifestyle factors on breast cancer risk. *Breast Care, 9*(6), 4–4. https://doi.org/10.1159/000369571.

Dijkshoorn, A. B. C., van Stralen, H. E., Sloots, M., Schagen, S. B., Visser-Meily, J. M. A., & Schepers, V. P. M. (2021). Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psycho-Oncology*, *30*(5), 635–648. https://doi.org/10.1002/pon.5623.

Dolbeault, S., Cayrou, S., Brédart, A., Viala, A. L., Desclaux, B., Saltel, P., Gauvain-Piquard, A., Hardy, P., & Dickes, P. (2009). The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: Results of a randomized French study. *Psycho-Oncology, 18*(6), 647–656. https://doi.org/10.1002/pon.1440.

Dong, S., & Jacob, T. J. C. (2016). Combined non-adaptive light and smell stimuli lowered blood pressure, reduced heart rate and reduced negative affect. *Physiology & Behavior, 156,* 94–105. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.013.

Dong, X. Y., & Jin, J. (2018). Personality risk factors of occurrence of female breast cancer: A case-control study in China. *Psychology, Health & Medicine*, *23*(10), 1239-1249. https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1467022.

Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M. E., Meijnen, P., van de Velde, C. J. H., Mansel, R. E., Cataliotti, L., Westenberg, A. H., Klinkenbijl, J. H. G., Orzalesi, L., Bouma, W. H., van der Mijle, H. C. J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Veltkamp, S. C., Slaets, L., Duez, N. J., de Graaf, P. W., van Dalen, T., Marinelli, A., ... Rutgers, E. J. T. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase

3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, *15*(12), 1303–1310. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70460-7.

Donnelly, L. S., Evans, D. G., Wiseman, J., Fox, J., Greenhalgh, R., Affen, J., Juraskova, I., Stavrinos, P., Dawe, S., Cuzick, J., & Howell, A. (2014). Uptake of tamoxifen in consecutive premenopausal women under surveillance in a high-risk breast cancer clinic. *British Journal of Cancer, 110*(7), 1681–1687. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.109.

Doty, R. L., & Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & Behavior, 97*(2), 213–228. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032.

Du, X., Freeman, D. H., & Syblik, D. A. (2000). What drove changes in the use of breast conserving surgery since the early 1980s? The role of the clinical trial, celebrity action and an NIH consensus statement. *Breast Cancer Research and Treatment, 62*(1), 71–79. https://doi.org/10.1023/a:1006414122201.

DuMontier, C., Clough-Gorr, K. M., Silliman, R. A., Stuck, A. E., & Moser, A. (2018). Health-related quality of life in a predictive model for mortality in older breast cancer survivors. *Journal of the American Geriatrics Society, 66*(6), 1115–1122. https://doi.org/10.1111/jgs.15340.

Dündar, P. E., Özmen, D., Öztürk, B., Haspolat, G., Akyıldız, F., Çoban, S., & Çakıroğlu, G. (2006). The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey. *BMC Cancer, 6*(1), 43. https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-43.

Dunn, A. J. (2008). The HPA axis and the immune system: A perspective. In A. del Rey, G. P. Chrousos, & H. O. Besedovsky (Eds.), *NeuroImmune biology. The hypothalamus–pituitary–adrenal axis* (pp. 3-16). Elsevier.

Durmaz, A., Dursun, İ., & Kabadayi, E. T. (2020). Mitigating the effects of social desirability bias in self-report surveys: Classical and new techniques. In R. J. Baran, T. R. Burton, E. Diehnelt, & G. V. Harpen (Eds.), *Applied social science approaches to mixed methods research* (pp. 146-185). IGI Global.

Dwek, M. R., Rixon, L., Simon, A., Hurt, C., & Newman, S. (2015). Examining the effects of adjuvant chemotherapy on cognition and the impact of any cognitive impairment on quality of life in colorectal cancer patients: Study protocol. *BMC Psychology*, *3*(1), 1-8. https://doi.org/10.1186/s40359-015-0100-5.

Dyer, J., Cleary, L., Ragsdale-Lowe, M., McNeill, S., & Osland, C. (2014). The use of aromasticks at a cancer centre: A retrospective audit. *Complementary Therapies in Clinical Practice, 20*(4), 203–206. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2013.11.006.

Dysvik, E., Natvig, G. K., Eikeland, O.-J., & Lindstrøm, T. C. (2005). Coping with chronic pain. *International Journal of Nursing Studies, 42*(3), 297–305. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2004.06.009.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trial. *The Lancet, 378*(9804), 1707–1716. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet, 379*(9814), 432-44. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2014). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet, 383*(9935), 2127–2135. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60488-8.

Ebrahimi Belil, F., Alhani, F., Ebadi, A., & Kazemnejad, A. (2018). Self-efficacy of people with chronic conditions: A qualitative directed content analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(11), 411. https://doi.org/10.3390/jcm7110411.

Efe Ertürk, N., & Taşcı, S. (2021). The effects of peppermint oil on nausea, vomiting and retching in cancer patients undergoing chemotherapy: An open label quasi–randomized controlled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, *56*, 102587. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102587.

Eghbali, M., Varaei, S., Hosseini, M., Yekaninejad, M. S., & Shahi, F. (2018). The effect of aromatherapy with peppermint essential oil on nausea and vomiting in the acute phase of chemotherapy in patients with breast cancer. *Journal Babol University Medical Sciences, 20*(9), 66-71. https://doi.org/10.18869/acadpub.jbums.20.9.66.

Elder, G. J., Ellis, J. G., Barclay, N. L., & Wetherell, M. A. (2016). Assessing the daily stability of the cortisol awakening response in a controlled environment. *BMC Psychology, 4*(3), 1-10. https://doi.org/10.1186/s40359-016-0107-6.

Emens, L. A., & Davidson, N. E. (2009). Postoperative endocrine therapy for invasive breast cancer. In M. Castiglione & M. J. Piccart (Eds.), *Adjuvant therapy for breast cancer* (pp.139-162). Springer

Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: Minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery, 12*(3), 191–204. https://doi.org/10.1038/nrd3923.

Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current Directions in Psychological Science, 11*(1), 19–23. https://doi.org/10.1111/1467-8721.00160.

Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 101*(49), 17312–17315. https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101.

Erickson, S. Y., & Steiner, H. (2000). Trauma spectrum adaptation somatic symptoms in long-term pediatric cancer survivors. *Psychosomatics, 41*(4). https://doi.org/10.1176/appi.psy.41.4.339.

Ernster, V. L. (2002). Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *Cancer Spectrum Knowledge Environment, 94*(20), 1546–1554. https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1546.

Esplen, M. J., Wong, J., Warner, E., & Toner, B. (2018). Restoring body image after cancer (rebic): Results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology, 36*(8), 749–756. https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.8244.

Eurostat (2020, December 02). *Healthcare expenditure across the EU: 10% of GDP*. https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20201202-1

Eysenck, H. J. (1994). Cancer, personality and stress: Prediction and prevention. *Advances in Behavior Research and Therapy, 16*(3), 162–215. https://doi.org/10.1016/0146-6402(94)00001-8.

Fan, V. S., Curtis, J. R., Tu, S.-P., McDonell, M. B., & Fihn, S. D. (2002). Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*, *122*(2), 429–436. https://doi.org/10.1378/chest.122.2.429.

Fanakidou, I., Zyga, S., Alikari, V., Tsironi, M., Stathoulis, J., & Theofilou, P. (2017). Mental health, loneliness, and illness perception outcomes in quality of life among young breast cancer patients after mastectomy: The role of breast reconstruction. *Quality of Life Research, 27*(2), 539–543. https://doi.org/10.1007/s11136-017-1735-x.

Fancourt, D., Ockelford, A., & Belai, A. (2014). The psychoneuroimmunological effects of music: A systematic review and a new model. *Brain, Behavior, and Immunity, 36*, 15–26. http://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.014.

Fang, S.-Y., Shu, B.-C., & Chang, Y.-J. (2013). The effect of breast reconstruction surgery on body image among women after mastectomy: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, *137*(1), 13–21. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2349-1.

Farshid, G. (2014). The normal breast and risk factors for breast cancer. In L. M. McManus & R. N. Mitchell (Eds.), *Pathobiology of human disease: A dynamic encyclopedia of disease mechanisms* (pp. 899-919). Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386456-7.03201-9.

Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual* (3rd ed.). European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Fedeli, S. (2014). The impact of GDP on health care expenditure: The case of Italy (1982–2009). *Social Indicators Research, 122*(2), 347–370. https://doi.org/10.1007/s11205-014-0703-x.

Feinstein, J. S., Rudrauf, D., Khalsa, S. S., Cassell, M. D., Bruss, J., Grabowski, T. J., & Tranel, D. (2010). Bilateral limbic system destruction in man. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(1), 88–106. https://doi.org/10.1080/13803390903066873.

Feng, L., Yap, K. B., & Ng, T. P. (2013). Depressive symptoms in older adults with chronic kidney disease: Mortality, quality of life outcomes, and correlates. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(6), 570–579. https//doi.org/10.1016/j.jagp.2012.12.020.

Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Rocque, M. A., Furstenberg, C. T., Horrigan, S., Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2010). Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: Results of a waitlist control trial. *Psycho-Oncology, 21*(2), 176–186. https://doi.org/10.1002/pon.1878.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, *103*, 356-387. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, *144*(8), 1941–1953. https://doi.org/10.1002/ijc.31937.

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., Forman, D., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer, 49*(6), 1374–1403. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027.

Ferrans, C. E., Zerwic, J. J., Wilbur, J. E., & Larson, J. L. (2005). Conceptual model of health-related quality of life. *Journal of Nursing Scholarship, 37*(4), 336–342. https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2005.00058.x.

Ferreira, A. R., Di Meglio, A., Pistilli, B., Gbenou, A. S., El-Mouhebb, M., Dauchy, S. Charles, C., Joly, F., Everhard, S., Lambertini, M., Coutant, C., Cottu, P., Lerebours, F., Petit, T., Dalenc, F., Rouanet, P., Arnaud, A., Martin, A., Berille, J., ... Vaz-Luis, I. (2019). Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: A prospective patient-reported outcomes analysis. *Annals of Oncology*, *30*(11), 1784-1795. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz298.

Ferreira, J. C., & Patino, C. M. (2016). Randomização: Mais do que o lançamento de uma moeda. *Jornal Brasileiro de Pneumonologia, 2*(5), 310-31. http://doi.org/10.1590/S1806-3756201600000.

Figueiras, M., Marcelino, D. S., Claudino, A., Cortes, M. A., Maroco, J., & Weinman, J. (2010). Patients' illness schemata of hypertension: The role of beliefs for the choice of treatment. *Psychology and Health*, *25*(4), 507-517. https://doi.org/10.1080/08870440802578961.

Filazoglu, G., & Griva, K. (2008). Coping and social support and health related quality of life in women with breast cancer in Turkey. *Psychology, Health & Medicine, 13*(5), 559–573. https://doi.org/10.1080/13548500701767353.

Fischer, M. J., Wiesenhaan, M. E., Heijer, A. D., Kleijn, W. C., Nortier, J. W. R., & Kaptein, A. A. (2013). From despair to hope: A longitudinal study of illness perceptions and coping in a psycho-educational group intervention for women with breast cancer. *British Journal of Health Psychology*, *18*(3), 526–545. https://doi.org/10.1111/j.2044-8287.2012.02100.x.

Fisher, L., Mullan, J. T., Arean, P., Glasgow, R. E., Hessler, D., & Masharani, U. (2010). Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes Care, 33*(1), 23–28. https://doi.org/10.2337/dc09-1238.

Fitzgerald, P., Miller, K., Li, M., & Rodin, G. (2015). Depressive disorders. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. N. Butow, P. B. Jacobsen, M. J. Loscalzo, & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (3rd ed., pp. 281-288). Oxford University Press.

Flint, M. S., Kim, G., Hood, B. L., Bateman, N. W., Stewart, N. A., & Conrads, T. P. (2009). Stress hormones mediate drug resistance to paclitaxel in human breast cancer cells through a CDK-1-dependent pathway. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(10), 1533-1541. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.008.

Fobair, P., Stewart, S. L., Chang, S., D'Onofrio, C., Banks, P. J., & Bloom, J. R. (2006). Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psycho-Oncology, 15*(7), 579–594. https://doi.org/10.1002/pon.991.

Folkman, S. (1997). Positive psychological states and coping with severe stress. *Social Science & Medicine, 45*(8), 1207–1221. https://doi.org/10.1016/s0277-9536(97)00040-3.

Folkman, S. (2008). The case for positive emotions in the stress process. *Anxiety, Stress, and Coping*, *21*(1), 3–14. https://doi.org/10.1080/10615800701740457.

Folkman, S., & Greer, S. (2000). Promoting psychological well-being in the face of serious illness: When theory, research and practice inform each other. *Psycho-Oncology*, *9*(1), 11–19. https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1611(200001/02)9:1<11::aid-pon424>3.0.co;2-z.

Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior*, *21*(3), 219-239.

Folkman, S., & Moskowitz, J. T. (2004). Coping: Pitfalls and promise. *Annual Review of Psychology*, *55*, 745–774. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141456.

Folkman, S., Lazarus, R. S., Dunkel-Schetter, C., DeLongis, A., & Gruen, R. J. (1986). Dynamics of a stressful encounter: Cognitive appraisal, coping, and encounter outcomes. *Journal of Personality and Social Psychology*, *50*(5), 992-1003. https://doi.org/10.1037//0022-3514.50.5.992.

Forlenza, M. J., & Miller, G. E. (2006). Increased serum levels of 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosomatic Medicine, 68*(1), 1–7. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195780.37277.2a.

Fors, E. A., Bertheussen, G. F., Thune, I., Juvet, L. K., Elvsaas, I.-K. Ø., Oldervoll, L., Anker, G., Falkmer, U., Lundgren, S., & Leivseth, G. (2010). Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psycho-Oncology*, *20*(9), 909-18. https://doi.org/10.1002/pon.1844.

Fortner, B. V., Stepanski, E. J., Wang, S. C., Kasprowicz, S., & Durrence, H. H. (2002). Sleep and quality of life in breast cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, *24*(5), 471-480. https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00500-6.

Foster, C., Breckons, M., Cotterell, P., Barbosa, D., Calman, L., Corner, J., Fenlon, D., Foster, R., Grimmett, C., Richardson, A., & Smith, P. W. (2015). Cancer survivors' self-efficacy to self-manage in the year following primary treatment. *Journal of Cancer Survivorship*, *9*, 11–19. https://doi.org/10.1007/s11764-014-0384-0.

Fowler, A. M., Mankoff, D. A., & Joe, B. N. (2017). Imaging neoadjuvant therapy response in breast cancer. *Radiology, 285*(2), 358–375. https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180.

Freedman, R. A., Kouri, E. M., West, D. W., Lii, J., & Keating, N. L. (2016). Association of breast cancer knowledge with receipt of guideline-recommended breast cancer treatment. *Journal of Oncology Practice, 12*(6), 613–625. https://doi.org/10.1200/jop.2015.008508.

Freer, P. E. (2015). Mammographic breast density: Impact on breast cancer risk and implications for screening. *RadioGraphics, 35*(2), 302–315. https://doi.org/10.1148/rg.352140106.

Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, *133*(1), 101–135. https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101.

Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology, 72*(1), 67–73. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014.

Fu, M., Axelrod, D., Guth, A., Cleland, C., Ryan, C., Weaver, K., Qiu, J. M., Kleinman, R., Scagliola, J., Palamar, J. J., & Melkus, G. (2015). Comorbidities and quality of life among breast cancer survivors: A prospective study. *Journal of Personalized Medicine, 5*(3), 229–242. https://doi.org/10.3390/jpm5030229.

Fukada, M., Kano, E., Miyoshi, M., Komaki, R., & Watanabe, T. (2012). Effect of "rose essential oil" inhalation on stress-induced skin-barrier disruption in rats and humans. *Chemical Senses, 37*(4), 347–356. https://doi.org/10.1093/chemse/bjr108.

Fung, J. K. K., Tsang, H. W., & Chung, R. C. (2012). A systematic review of the use of aromatherapy in treatment of behavioral problems in dementia. *Geriatrics & Gerontology International, 12*(3), 372–382. https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00849.x.

Gallagher, J., Parle, M., & Cairns, D. (2002). Appraisal and psychological distress six months after diagnosis of breast cancer. *British Journal of Health Psychology, 7*(3), 365–376. https://doi.org/10.1348/135910702760213733.

Gandek, B., Sinclair, S. J., Kosinski, M., & Ware, J. E. (2004). Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in medicare managed care. *Health Care Financing Review, 25*(4), 5-25.

Gannon, L. M., Cotter, M. B., & Quinn, C. M. (2013). The classification of invasive carcinoma of the breast. *Expert Review of Anticancer Therapy, 13*(8), 941–954. https://doi.org/10.1586/14737140.2013.820577.

Ganott, M., Griffith, B., & Rudzinski, S. M. (2018). Breast imaging and image-guided biopsy techniques. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Diagnosis and pathology* (2nd ed., Vol. 1, pp. 1-9). Springer Nature.

Ganz, P. A. (2012). "Doctor, will the treatment you are recommending cause chemobrain?" *Journal of Clinical Oncology, 30*(3), 229–231. https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.4288.

Ganz, P. A., Schag, A. C., Lee, J. J., Polinsky, M. L., & Tan, S.-J. (1992). Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer, 69*(7), 1729–1738. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920401)69:7<1729::aid-cncr2820690714>3.0.co;2-d

Gao, J., & Dizon, D. S. (2013). Preparing for survivorship: Quality of life in breast cancer survivors. *The Journal of Sexual Medicine, 10*, 16–20. https://doi.org/10.1111/jsm.12029.

Garde, A. H., & Hansen, Å. M. (2005). Long-term stability of salivary cortisol. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 65*(5), 433–436. https://doi.org/10.1080/00365510510025773.

Garland, E., Gaylord, S., & Park, J. (2009). The role of mindfulness in positive reappraisal. *Explore, 5*(1), 37–44. https://doi.org/10.1016/j.explore.2008.10.001.

Gatti, R., Antonelli, G., Prearo, M., Spinella, P., Cappellin, E., & De Palo, E. F. (2009). Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clinical Biochemistry, 42*(12), 1205–1217. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.04.011.

Geisel, J., Raghu, M., & Hooley, R. (2018). The role of ultrasound in breast cancer screening: The case for and against ultrasound. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 39*(1), 25–34. https://doi.org/10.1053/j.sult.2017.09.006.

Genet, J. J., & Siemer, M. (2011). Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. *Cognition & Emotion, 25*(2), 380–388. https://doi.org/10.1080/02699931.2010.491647.

Gerontoukou, E.-I., Michaelidoy, S., Rekleiti, M., Saridi, M., & Souliotis, K. (2015). Investigation of anxiety and depression in patients with chronic diseases. *Health Psychology Research, 3*(2). https://doi.org/10.4081/hpr.2015.2123.

Geurts, Y. M., Witteveen, A., Bretveld, R., Poortmans, P. M., Sonke, G. S., Strobbe, L. J. A., & Siesling, S. (2017). Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 165*(3), 709–720. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4340-3.

Gibbons, A., & Groarke, A. (2018). Coping with chemotherapy for breast cancer: Asking women what works. *European Journal of Oncology Nursing, 35*, 85–91. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.06.003.

Gibbons, A., Groarke, A., & Sweeney, K. (2016). Predicting general and cancer-related distress in women with newly diagnosed breast cancer. *BMC Cancer*, *16*(1), 935. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2964-z.

Giuliano, A. E., Ballman, K. V., McCall, L., Beitsch, P. D., Brennan, M. B., Kelemen, P. R., Ollila, D. W., Hansen, N. M., Whitworth, P. W., Blumencranz, P. W., Leitch, A. M., Saha, S., Hunt, K. K., & Morrow, M. (2017). Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA, 318*(10), 918. https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470.

Goddard, G. M., Ravikumar, A., & Levine, A. C. (2015). Adrenal mild hypercortisolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, *44*(2), 371-379. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.009.

Goepfert, M., Liebl, P., Herth, N., Ciarlo, G., Buentzel, J., & Huebner, J. (2017). Aroma oil therapy in palliative care: A pilot study with physiological parameters in conscious as well as unconscious patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *143*(10), 2123–2129. https://doi.org/10.1007/s00432-017-2460-0.

Gold, M., Dunn, L. B., Phoenix, B., Paul, S. M., Hamolsky, D., Levine, J. D., & Miaskowski, C. (2016). Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on quality of life. *European Journal of Oncology Nursing*, *20*, 97-105. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.06.003.

Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B., & Senn, H.-J. (2007). Progress and promise: Highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology, 18*(7), 1133–1144. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm271.

Gong, M., Dong, H., Tang, Y., Huang, W., & Lu, F. (2020). Effects of aromatherapy on anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, *274*, 1028–1040. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.118

González-Garrido, A. A., Gallardo-Moreno, G. B., & Gómez-Velázquez, F. R. (2019). Type 1 diabetes and working memory processing of emotional faces. *Behavioural Brain Research*, *363*, 173–181. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.008.

Gooch J. C., & Schnabel F. (2019). Locoregional recurrence of breast cancer. In S. Docimo Jr & E. Pauli (Eds.), *Clinical algorithms in general surgery* (pp. 97-100). Springer Nature.

Goode, E. L., Ulrich, C. M., & Potter, J. D. (2002). Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 11*(12), 1513-30.

Gottfried, J. A., & Wilson, D. A. (2011). Smell. In J. A. Gottfried (Ed.), *Neurobiology of sensation and reward* (pp. 99-125). Press/Taylor & Francis.

Götze, H., Ernst, J., Brähler, E., Romer, G., & von Klitzing, K. (2014). Predictors of quality of life of cancer patients, their children, and partners. *Psycho-Oncology, 24*(7), 787–795. https://doi.org/10.1002/pon.3725.

Gould, D. J. (2020). Olfactory, gustatory, and limbic systems. In D. J. Gould (Ed.), *BRS neuroanatomy* (6th ed., pp. 226-238). Wolters Kluwer.

Graham, P. H., Browne, L., Cox, H., & Graham, J. (2003). Inhalation aromatherapy during radiotherapy: Results of a placebo-controlled double-blind randomized trial. *Journal of Clinical Oncology, 21*(12), 2372–2376. https://doi.org/10.1200/jco.2003.10.126.

Grech, L. B., Kiropoulos, L. A., Kirby, K. M., Butler, E., Paine, M., & Hester, R. (2015). The effect of executive function on stress, depression, anxiety, and quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 37*(5), 549–562. https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1037723.

Greer, J. A., MacDonald, J., & Traeger, L. (2015). Anxiety disorders. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. N. Butow, P. B. Jacobsen, M. J. Loscalzo, & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (3rd ed., pp. 296-303). Oxford University Press.

Groarke, A., Curtis, R., & Kerin, M. (2011). Global stress predicts both positive and negative emotional adjustment at diagnosis and post-surgery in women with breast cancer. *Psycho-Oncology, 22*(1), 177–185. https://doi.org/10.1002/pon.2071.

Gröschl, M., & Rauh, M. (2006). Influence of commercial collection devices for saliva on the reliability of salivary steroids analysis. *Steroids, 71*(13-14), 1097–1100. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.09.007.

Grynderup, M. B., Kolstad, H. A., Mikkelsen, S., Andersen, J. H., Bonde, J. P., Buttenschøn, H. N., Kærgaard, A., Kærlev, L., Rugulies, R., Thomsen, J.F., Vammen, M.A., Mors, O., & Hansen, A.M. (2013). A two-year follow-up study of salivary cortisol concentration and the risk of depression. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(10), 2042-2050. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.013.

Guibout, C., Adjadj, E., Rubino, C., Shamsaldin, A., Grimaud, E., Hawkins, M., Mathieu, M-C., Oberlin, O., Jean-Zucker, J-M., Panis, X., Lagrange, J-L., Daly-Schveitzer, N., Chavaudra, J., & de Vathaire, F. (2005). Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *Journal of Clinical Oncology, 23*(1), 197–204. https://doi.org/10.1200/jco.2005.06.225.

Guo, R., Lu, G., Qin, B., & Fei, B. (2018). Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: A review. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *44*(1), 37–70. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012.

Haas, B. K. (1999). A multidisciplinary concept analysis of quality of life. Western *Journal of Nursing Research, 21*(6), 728–742. https://doi.org/10.1177/01939459922044153.

Hagen, K. B., Aas, T., Kvaløy, J. T., Eriksen, H. R., Søiland, H., & Lind, R. (2016). Fatigue, anxiety and depression overrule the role of oncological treatment in predicting self-reported health complaints in women with breast cancer compared to healthy controls. *The Breast, 28*, 100–106. https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.05.005.

Hagger, M. S., & Orbell, S. (2003). A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. *Psychology & Health, 18*, 141–184. https://doi.org/10.1080/088704403100081321.

Hall, E., Cameron, D., Waters, R., Barrett-Lee, P., Ellis, P., Russell, S., Bliss, J. M., & Hopwood, P. (2014). Comparison of patient reported quality of life and impact of treatment side effects experienced with a taxane-containing regimen and standard anthracycline based chemotherapy for early breast cancer: 6 year results from the UK TACT trial (CRUK/01/001). *European Journal of Cancer, 50*(14), 2375–2389. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.06.007.

Haller, H., Winkler, M. M., Klose, P., Dobos, G., Kümmel, S., & Cramer, H. (2017). Mindfulness-based interventions for women with breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica, 56*(12), 1665–1676. https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.1342862.

Halli-Tierney, A. D., Scarbrough, C., & Carroll, D. (2019). Polypharmacy: Evaluating risks and deprescribing. *American Family Physician*, *100*(1), 32-38.

Halm, E. A., Mora, P., & Leventhal, H. (2006). No symptoms, no asthma. *Chest, 129*(3), 573–580. https://doi.org/10.1378/chest.129.3.573.

Hamama-Raz, Y., Pat-Horenczyk, R., Roziner, I., Perry, S., & Stemmer, S. M. (2019). Can posttraumatic growth after breast cancer promote positive coping? - A cross-lagged study. *Psycho-Oncology*, *28*, 767–774. https://doi.org/10.1002/pon.5017.

Hamama-Raz, Y., Solomon, Z., Schachter, J., & Azizi, E. (2007). Objective and subjective stressors and the psychological adjustment of melanoma survivors. *Psycho-Oncology, 16*(4), 287–294. https://doi.org/10.1002/pon.1055.

Hamzeh, S., Safari-Faramani, R., & Khatony, A. (2020). Effects of aromatherapy with lavender and peppermint essential oils on the sleep quality of cancer patients: A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020*, 1–7. https://doi.org/10.1155/2020/7480204.

Hanson Frost, M., Suman, V. J., Rummans, T. A., Dose, A. M., Taylor, M., Novotny, P., Johnson, R., & Evans, R. E. (2000). Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: The influence of disease phase. *Psycho-Oncology, 9*(3), 221–231. https://doi.org/10.1002/1099-1611(200005/06)9:3<221::aid-pon456>3.0.co;2-t.

Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Borge, C.R., Engebretsen, E., Eisemann, M., Halvorsrud, L., Hanssen, T.A., Haugstvedt, A., Haugland, T., Johansen, V. A., Larsen, M.H., Løvereide, L., Løyland, B., Kvarme, L. G., Moons, P., Norekvål, T. M., & Helseth, S. (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research, 28*(10), 2641–2650. https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9.

Hayes, A. F., & Coutts, J. J. (2020). Use omega rather than Cronbach's alpha for estimating reliability. But.... *Communication Methods and Measures*, *14*(1), 1–24. https://doi.org/10.1080/19312458.2020.1718629.

Heimer, L., & Van Hoesen, G. W. (2006). The limbic lobe and its output channels: Implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 30*(2), 126–147. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.06.006.

Heisig, S. R., Shedden-Mora, M. C., von Blanckenburg, P., Rief, W., Witzel, I., Albert, U. S., & Nestoriuc, Y. (2016). What do women with breast cancer expect from their treatment? Correlates of negative treatment expectations about endocrine therapy. *Psycho-Oncology, 25,* 1485–1492. https://doi.org/10.1002/pon.4089.

Heitzmann, C. A., Merluzzi, T. V., Jean-Pierre, P., Roscoe, J. A., Kirsh, K. L., & Passik, S. D. (2011). Assessing self-efficacy for coping with cancer: Development and psychometric analysis of the brief version of the Cancer Behavior Inventory (CBI-B). *Psycho-Oncology, 20*(3), 302–312. https://doi.org/10.1002/pon.1735.

Helgeson, V. S., Snyder, P., & Seltman, H. (2004). Psychological and physical adjustment to breast cancer over 4 years: Identifying distinct trajectories of change. *Health Psychology, 23*(1), 3–15. https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.1.3.

Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology, 34*(2), 163–171. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026.

Henderson, T. O., Amsterdam, A., Bhatia, S., Hudson, M. M., Meadows, A. T., Neglia, J. P., Diller, L. R., Constine, L. S., Smith, R. A., Mahoney, M. C., Morris, E. A., Montgomery, L. L., Landier, W., Smith, S. M., Robison, L. L., Oeffinger, K. C. (2010). Systematic review: Surveillance for breast cancer in women

treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of Internal Medicine, 152*(7), 444. https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-7-201004060-0000.

Henneghan, A. M., Palesh, O., Harrison, M., & Kesler, S. R. (2018). Identifying cytokine predictors of cognitive functioning in breast cancer survivors up to 10 years post chemotherapy using machine learning. *Journal of Neuroimmunology, 320,* 38–47. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.012.

Henselmans, I., Fleer, J., de Vries, J., Baas, P. C., Sanderman, R., & Ranchor, A. V. (2010). The adaptive effect of personal control when facing breast cancer: Cognitive and behavioural mediators. *Psychology & Health, 25*(9), 1023–1040. https://doi.org/10.1080/08870440902935921.

Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, *6*(2), 603–621. https://doi.org/10.1002/cphy.c150015.

Hermelink, K., Bühner, M., Sckopke, P., Neufeld, F., Kaste, J., Voigt, V., Münzel, K., Wuerstlein, R., Ditsch, N., Hellerhoff, K., Rjosk-Dendorfer, D., Braun, M., von Koch, F. E., Härtl, K., Hasmüller, S., Bauerfeind, I., Debus, G., Herschbach, P., Mahner, S., & Harbeck, N. (2017). Chemotherapy and post-traumatic stress in the causation of cognitive dysfunction in breast cancer patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 109*(10). https://doi.org/10.1093/jnci/djx057.

Hermelink, K., Küchenhoff, H., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M. P., Bühner, M., Manitz, J., Fensterer, V., & Münzel, K. (2010). Two different sides of "chemobrain": Determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psycho-Oncology, 19*(12), 1321–1328. https://doi.org/10.1002/pon.1695.

Herz, R. (2016). The role of odor-evoked memory in psychological and physiological health. *Brain Sciences, 6*(3), 22. https://doi.org/10.3390/brainsci6030022.

Herz, R. S. (2009). Aromatherapy facts and fictions: A scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *International Journal of Neuroscience, 119*(2), 263–290. https://doi.org/10.1080/00207450802333953.

Hess, L. M., & Insel, K. C. (2007). Chemotherapy-related change in cognitive function: A conceptual model. *Oncology Nursing Forum, 34*(5), 981–994. https://doi.org/10.1188/07.onf.981-994.

Hewitt, C. E., & Torgerson, D. J. (2006). Is restricted randomisation necessary? *BMJ*, *332*(7556), 1506–1508. https://doi.org/10.1136/bmj.332.7556.1506.

Heydarirad, G., Keyhanmehr, A. S., Mofid, B., Nikfarjad, H., & Mosavat, S. H. (2019). Efficacy of aromatherapy with rosa damascena in the improvement of sleep quality of cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, *35*, 57-61. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.01.017.

Hinz, A., Friedrich, M., Kuhnt, S., Zenger, M., & Schulte, T. (2018). The influence of self-efficacy and resilient coping on cancer patients' quality of life. *European Journal of Cancer Care*, *28*(1), e12952. https://doi.org/10.1111/ecc.12952.

Ho, S. S. M., So, W. K. W., Leung, D. Y. P., Lai, E. T. L., & Chan, C. W. H. (2013). Anxiety, depression and quality of life in Chinese women with breast cancer during and after treatment: A comparative evaluation. *European Journal of Oncology Nursing, 17*(6), 877–882. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.04.005.

Hocking, M. C., Barnes, M., Shaw, C., Lochman, J. E., Madan-Swain, A., & Saeed, S. (2011). Executive function and attention regulation as predictors of coping success in youth with functional abdominal pain. *Journal of Pediatric Psychology, 36*, 64-73. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq056.

Höfer, S., Benzer, W., Alber, H., Ruttmann, E., Kopp, M., Schussler, G., & Doering, S. (2005). Determinants of health-related quality of life in coronary artery disease patients: A prospective study generating a structural equation model. *Psychosomatics, 46*(3), 212–223. https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.3.212.

Hoffman, B., & Schraw, G. (2009). The influence of self-efficacy and working memory capacity on problem-solving efficiency. *Learning and Individual Differences, 19*(1), 91–100. https://doi.org/10.1016/j.lindif.2008.08.001.

Hopman, P., & Rijken, M. (2014). Illness perceptions of cancer patients: Relationships with illness characteristics and coping. *Psycho-Oncology*, *24*(1), 11–18. https://doi.org/10.1002/pon.3591.

Hopwood, P., Haviland, J. S., Sumo, G., Mills, J., Bliss, J. M., & Yarnold, J. R. (2010). Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *The Lancet Oncology, 11*(3), 231–240. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70382-1.

Hopwood, P., Haviland, J., Mills, J., Sumo, G., & M Bliss, J. (2007). The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: An analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (standardisation of breast radiotherapy trial). *The Breast, 16*(3), 241–251. https://doi.org/10.1016/j.breast.2006.11.003.

Horne, R. (1997). Representations of medication and treatment: Advances in theory and measurement. In K. J. Petrie & J. A. Weinman (Eds.), *Perceptions of health and illness: Current research and applications* (pp. 155-188). Harwood Academic Publishers.

Horne, R. (1999). Patients' beliefs about treatment. *Journal of Psychosomatic Research, 47*(6), 491–495. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00058-6.

Horne, R. (2003). Treatment perceptions and self-regulation. In L. D. Cameron & H. Leventhal (Eds.), *The self-regulation of health and illness behavior* (pp. 138–153). Routledge.

Horne, R., & Weinman, J. (1998). *Predicting treatment adherence: An overview of theoretical models.* In L. B. Myers & K. Midence (Eds.), *Adherence to treatment in medical conditions* (pp. 25–50). Harwood Academic Publishers.

Horne, R., & Weinman, J. (1999). Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research, 47*(6), 555–567. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00057-4.

Horne, R., & Weinman, J. (2002). Self-regulation and self-management in asthma: Exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology & Health, 17*(1), 17–32. https://doi.org/10.1080/08870440290001502.

Horne, R., Buick, D., Fisher, M., Leake, H., Cooper, V., & Weinman, J. (2004). Doubts about necessity and concerns about adverse effects: Identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *International Journal of STD & AIDS, 15*(1), 38–44. https://doi.org/10.1258/095646204322637245.

Horne, R., Chapman, S. C. E., Parham, R., Freemantle, N., Forbes, A., & Cooper, V. (2013). Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: A meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS ONE, 8*(12), e80633. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080633.

Horne, R., Parham, R., Driscoll, R., & Robinson, A. (2009). Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases, 15*(6), 837–844. https://doi.org/10.1002/ibd.20846.

Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health, 14*(1), 1–24. https://doi.org/10.1080/08870449908407311.

Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The Beliefs about Medicines Questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health*, *14*(1), 1-24. https://doi.org/10.1080/08870449908407311.

Howell, A., Anderson, A. S., Clarke, R. B., Duffy, S. W., Evans, D. G., Garcia-Closas, M., Gescher, A. J., Key, T. J., Saxton, J. M., & Harvie, M. N. (2014). Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research, 16*(5), 446. https://doi.org/10.1186/s13058-014-0446-2.

Howes, B. H. L., Watson, D. I., Xu, C., Fosh, B., Canepa, M., & Dean, N. R. (2016). Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: A case-controlled cohort study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 69*(9), 1184–1191. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.06.004.

Howes, C. J., Reid, M. C., Brandt, C., Ruo, B., Yerkey, M. W., Prasad, B., Lin, C., Peduzzi, P., & Ezekowitz, M. D. (2001). Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 6*(1), 23–29. https://doi.org/10.1177/107424840100600103.

Høyer, M., Johansson, B., Nordin, K., Bergkvist, L., Ahlgren, J., Lidin-Lindqvist, A., Lambe, M., & Lampic, C. (2011). Health-related quality of life among women with breast cancer – a population-based study. *Acta Oncologica, 50*(7), 1015–1026. https://doi.org/10.3109/0284186x.2011.577446.

Hsiao, F. H., Jow, G. M., Kuo, W. H., Wang, M. Y., Chang, K. J., Lai, Y. M., Chen, Y-T., & Huang, C. S. (2017). A longitudinal study of diurnal cortisol patterns and associated factors in breast cancer patients from the transition stage of the end of active cancer treatment to post-treatment survivorship. *The Breast*, *36*, 1-6. https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.016.

Hsiao, F.-H., Kuo, W.-H., Jow, G.-M., Wang, M.-Y., Chang, K.-J., Lai, Y.-M., Chen, Y-T., & Huang, C.-S. (2019). The changes of quality of life and their correlations with psychosocial factors following surgery among women with breast cancer from the post-surgery to post-treatment survivorship. *The Breast*, 44, 59-65. https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.12.011.

Hsu, C. D., Lund, J. L., & Nichols, H. (2019). Polypharmacy risk among five-year cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(15), 11565-11565. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11565.

Hsu, M. C., & Tu, C. H. (2014). Improving quality-of-life outcomes for patients with cancer through mediating effects of depressive symptoms and functional status: A three-path mediation model. *Journal of Clinical Nursing, 23*(17-18), 2461-2472. https://doi.org/10.1111/jocn.12399.

Huang, H.-Y., Tsai, W.-C., Chou, W.-Y., Hung, Y.-C., Liu, L.-C., Huang, K.-F., Wang, W.-C., Leung, K.-W., Hsieh, R.-K., & Kung, P.-T. (2017). Quality of life of breast and cervical cancer survivors. *BMC Women's Health, 17*(1), 30. https://doi.org/10.1186/s12905-017-0387-x.

Huber, M., Felix, J., Vogelmann, M., & Leidl, R. (2017). Health-related quality of life of the general German population in 2015: Results from the EQ-5D-5L. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 14*(4), 426. https://doi.org/10.3390/ijerph14040426.

Hung, R. J., Hall, J., Brennan, P., & Boffetta, P. (2005). Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: A huge review. *American Journal of Epidemiology, 162*(10), 925–942. https://doi.org/10.1093/aje/kwi318.

Hutchinson, A. D., Hosking, J. R., Kichenadasse, G., Mattiske, J. K., & Wilson, C. (2012). Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews, 38*(7), 926–934. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.002.

Ibis, K. A., Tambas, M., & Kucucuk, S. (2019). Early-stage breast cancer radiotherapy. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast cancer. A guide to clinical practice* (pp. 445-462). Springer Nature.

İlter, S. M., Ovayolu, Ö., & Ovayolu, N. (2019). The effect of inhaler aromatherapy on invasive pain, procedure adherence, vital signs, and saturation during port catheterization in oncology patients. *Holistic Nursing Practice, 33*(3), 146–154. https://doi.org/10.1097/hnp.0000000000000322.

Imran, M., Al-Wassia, R., Alkhayyat, S. S., Baig, M., & Al-Saati, B. A. (2019). Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care

center survey in the western region of Saudi Arabia. *PLOS ONE, 14*(7), e0219093. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219093.

Isaacson, R. L. (1982). *The limbic system* (2nd ed.). Springer.

Iskandarsyah, A., de Klerk, C., Suardi, D. R., Sadarjoen, S. S., & Passchier, J. (2014). Consulting a traditional healer and negative illness perceptions are associated with non-adherence to treatment in Indonesian women with breast cancer. *Psycho-Oncology, 23*(10), 1118–1124. https://doi.org/10.1002/pon.3534.

Iskandarsyah, A., de Klerk, C., Suardi, D. R., Soemitro, M. P., Sadarjoen, S. S., & Passchier, J. (2013). Satisfaction with information and its association with illness perception and quality of life in Indonesian breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *21*(11), 2999–3007. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1877-5.

Iwamitsu, Y., Shimoda, K., Abe, H., Tani, T., Okawa, M., & Buck, R. (2005). Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics, 46*(1), 19–24. https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.1.19.

Jacques, S., & Zelazo, P. D. (2005). On the possible roots of cognitive flexibility. In B. D. Homer & C. S. Tamis-LeMonda (Eds.), *The development of social cognition and communication* (pp. 53–81). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Jafarimanesh, H., Akbari, M., Hoseinian, R., Zarei, M., & Harorani, M. (2020). The effect of peppermint (mentha piperita) extract on the severity of nausea, vomiting and anorexia in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Integrative Cancer Therapies*, *19*, 153473542096708. https://doi.org/10.1177/1534735420967084.

Janelsins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry, 26*(1), 102–113. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260.

Janelsins, M. C., Peppone, L. J., Heckler, C. E., Sprod, L., Mohile, S. G., Chandwani, K. D., Kirshner, J. J., Reddy, P. S., Morrow, G. R., & Mustian, K. M. (2012). YOCAS yoga, fatigue, memory difficulty, and quality of life: Results from a URCC CCOP randomized, controlled clinical trial among 358 cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(15), 9142-9142. https://doi.org/ 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.9142.

Jang, M., & Kim, J. (2018). A structural model for stress, coping, and psychosocial adjustment: A multi-group analysis by stages of survivorship in Korean women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing, 33*, 41–48. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.01.004.

Jansen, D. A., & Emerson, R.J. (2019). Homeostasis, allostasis, and adaptive responses to stressors. In J. L. Banasik & L. C. Copstead (Eds.), *Pathophysiology* (6th ed., pp. 12-25). Elsevier.

Jassim, G. A., Whitford, D. L., Hickey, A., & Carter, B. (2015). Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.cd008729.pub2.

Jenkins, V., Thwaites, R., Cercignani, M., Sacre, S., Harrison, N., Jones, H. W., Mullen, L., Chamberlain, G., Davies, K., Zammit, C., Matthews, L., & Harder, H. (2016). A feasibility study exploring the role of pre-operative assessment when examining the mechanism of "chemo-brain" in breast cancer patients. *SpringerPlus, 5*(1), 390. https://doi.org/10.1186/s40064-016-2030-y.

Jensen, A. B. (1991). Psychosocial factors in breast cancer and their possible impact upon prognosis. *Cancer Treatment Reviews, 18*(3), 191–210. https://doi.org/10.1016/0305-7372(91)90007-m.

Jokar, M., Delam, H., Bakhtiari, S., Paki, S., Askari, A., Bazrafshan, M.-R., & Shokrpour, N. (2020). The effects of inhalation lavender aromatherapy on postmenopausal women's depression and anxiety: A randomized clinical trial. *The Journal for Nurse Practitioners, 16*(8), 617-622. https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.04.027.

Jokela, M., Batty, G. D., Hintsa, T., Elovainio, M., Hakulinen, C., & Kivimäki, M. (2014). Is personality associated with cancer incidence and mortality? An individual-participant meta-analysis of 2156 incident cancer cases among 42 843 men and women. *British Journal of Cancer, 110*(7), 1820–1824. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.58.

Jung, S., Lee, Y.-K., Choi, S. R., Hwang, S.-H., & Noh, J.-W. (2013). Relationship between cognitive impairment and depression in dialysis patients. *Yonsei Medical Journal, 54*(6), 1447. https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1447.

Kale, M. S., Federman, A. D., Krauskopf, K., Wolf, M., O'Conor, R., Martynenko, M., Leventhal, H., & Wisnivesky, J. P. (2015). The association of health literacy with illness and medication beliefs among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS ONE, 10*(4), e0123937. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123937.

Kamali, A., Yousem, D. M., Lin, D. D., Sair, H. I., Jasti, S. P., Keser, Z., Riascos, R. F., & Hasan, K. M. (2015). Mapping the trajectory of the stria terminalis of the human limbic system using high spatial resolution diffusion tensor tractography. *Neuroscience Letters*, *608*, 45–50. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.09.035.

Kaminska, M., Kubiatowski, T., Ciszewski, T., Czarnocki, K. J., Makara-Studzińska, M., Bojar, I., & Staroslawska, E. (2015). Evaluation of symptoms of anxiety and depression in women with breast cancer after breast amputation or conservation treated with adjuvant chemotherapy. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *22*(1),185-9. https://doi.org/10.5604/12321966.1141392.

Kantsiper, M., McDonald, E. L., Geller, G., Shockney, L., Snyder, C., & Wolff, A. C. (2009). Transitioning to breast cancer survivorship: Perspectives of patients, cancer specialists, and primary care providers. *Journal of General Internal Medicine, 24*(S2), 459–466. https://doi.org/10.1007/s11606-009-1000-2.

Kaptein, A. A., Bijsterbosch, J., Scharloo, M., Hampson, S. E., Kroon, H. M., & Kloppenburg, M. (2010). Using the common sense model of illness perceptions to examine osteoarthritis change: A 6-year longitudinal study. *Health Psychology, 29*(1), 56–64. https://doi.org/10.1037/a0017787.

Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva— A review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 13*(2), 197–212. https://doi.org/10.1177/154411130201300209.

Kaur, N., Gupta, A., Sharma, A. K., & Jain, A. (2018). Survivorship issues as determinants of quality of life after breast cancer treatment: Report from a limited resource setting. *The Breast, 41*, 120–126. https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.07.003.

Kawase, E., Karasawa, K., Shimotsu, S., Izawa, H., Hirowatari, H., Saito, A. I., Ito, K., & Horikawa, N. (2012). Estimation of anxiety and depression in patients with early stage breast cancer before and after radiation therapy. *Breast Cancer*, *19*(2), 147–152. https://doi.org/10.1007/s12282-010-0220-y.

Keats, M. R., Cui, Y., DeClercq, V., Grandy, S. A., Sweeney, E., & Dummer, T. J. B. (2020). Burden of multimorbidity and polypharmacy among cancer survivors: A population-based nested case–control study. *Supportive Care in Cancer*, *29*(2), 713–723. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05529-3.

Keles, H., Ekici, A., Ekici, M., Bulcun, E., & Altinkaya, V. (2007). Effect of chronic diseases and associated psychological distress on health-related quality of life. *Internal Medicine Journal, 37*(1), 6–11. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01215.x

Kershaw, T. S., Mood, D. W., Newth, G., Ronis, D. L., Sanda, M. G., Vaishampayan, U., & Northouse, L. L. (2008). Longitudinal analysis of a model to predict quality of life in prostate cancer patients and their spouses. *Annals of Behavioral Medicine, 36*(2), 117-128. https://doi.org/10.1007/s12160-008-9058-3.

Kesler, S. R., Adams, M., Packer, M., Rao, V., Henneghan, A. M., Blayney, D. W., & Palesh, O. (2017). Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional

connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain and Behavior*, *7*(3), e00643. https://doi.org/10.1002/brb3.643.

Kesler, S., Hadi Hosseini, S. M., Heckler, C., Janelsins, M., Palesh, O., Mustian, K., & Morrow, G. (2013). Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical Breast Cancer, 13*(4), 299–306. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.02.004.

Kesler, S., Janelsins, M., Koovakkattu, D., Palesh, O., Mustian, K., Morrow, G., & Dhabhar, F. (2013). Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain, Behavior, and Immunity, 30*, 109–116. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.017.

Kiadaliri, A. A., Bastani, P., & Ibrahimipour, H. (2012). Health-related quality of life of breast cancer patients in Iran: Pooled analysis using generalized estimating equations. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *13*(3), 941-944. https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.3.941.

Kiesel, A., Steinhauser, M., Wendt, M., Falkenstein, M., Jost, K., Philipp, A. M., & Koch, I. (2010). Control and interference in task switching—A review. *Psychological Bulletin, 136*(5), 849–874. https://doi.org/10.1037/a0019842.

Kim, H.-S., Yeom, H.-A., Seo, Y.-S., Kim, N.-C., & Yoo, Y.-S. (2002). Stress and coping strategies of patients with cancer. *Cancer Nursing, 25*(6), 425–431. https://doi.org/10.1097/00002820-200212000-00004.

Kim, I.-H., Kim, C., Seong, K., Hur, M.-H., Lim, H. M., & Lee, M. S. (2012). Essential oil inhalation on blood pressure and salivary cortisol levels in prehypertensive and hypertensive subjects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012*, 1–9. https://doi.org/10.1155/2012/984203.

Kim, J. H., Paik, H.-J., Jung, Y. J., Kim, D., Jo, H. J., Lee, S., & Kim, H. Y. (2019). A prospective longitudinal study about change of sleep, anxiety, depression, and quality of life in each step of breast cancer patients. *Oncology, 97*(4), 245-253. https://doi.org/10.1159/000500724.

Kim, J., & Shin, W. (2014). How to do random allocation (randomization). *Clinics in Orthopedic Surgery, 6*(1), 103. https://doi.org/10.4055/cios.2014.6.1.103.

Kim, Y. H., Choi, K. S., Han, K., & Kim, H. W. (2017). A psychological intervention programme for patients with breast cancer under chemotherapy and at a high risk of depression: A randomised clinical trial. *Journal of Clinical Nursing, 27*(3-4), 572–581. https://doi.org/10.1111/jocn.13910.

Kinser, P. A., & Lyon, D. E. (2014). A conceptual framework of stress vulnerability, depression, and health outcomes in women: Potential uses in research on complementary therapies for depression. *Brain and Behavior, 4*(5), 665–674. https://doi.org/10.1002/brb3.249.

Kirk-Smith, M. D., van Toller, C., & Dodd, G. H. (1983). Unconscious odour conditioning in human subjects. *Biological Psychology, 17*(2-3), 221–231. https://doi.org/10.1016/0301-0511(83)90020-0.

Klepin, H. D., Sun, C. L., Smith, D. D., Elias, R., Trevino, K. M., Bryant, A. L., Nelson, C. J., Tew, W. P., Mohile, S. G., Owusu, C., Gross, C. P., Gajra, A., Lichtman, S. M., Katheria, V., & Hurria, A. (2016). Predictors of unplanned hospitalizations among older adults receiving cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(15), 10057-10057. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10057.

Knowles, S. R., Apputhurai, P., O'Brien, C. L., Ski, C. F., Thompson, D. R., & Castle, D. J. (2020). Exploring the relationships between illness perceptions, self-efficacy, coping strategies, psychological distress and quality of life in a cohort of adults with diabetes mellitus. *Psychology, Health & Medicine*, *25*(2), 214–228. https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1695865.

Koch, L., Jansen, L., Herrmann, A., Stegmaier, C., Holleczek, B., Singer, S., Brenner, H., & Arndt, V. (2013). Quality of life in long-term breast cancer survivors – a 10-year longitudinal population-based study. *Acta Oncologica, 52*(6), 1119–1128. https://doi.org/10.3109/0284186x.2013.774461.

Konieczny, M., Cipora, E., Sygit, K., & Fal, A. (2020). Quality of life of women with breast cancer and socio-demographic factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 21*(1), 185-193. https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.185.

Koppelmans, V., Breteler, M. M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. B. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology, 30*(10), 1080–1086. https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.0189.

Korhonen, T., Kuukasjärvi, T., Huhtala, H., Alarmo, E.-L., Holli, K., Kallioniemi, A., & Pylkkänen, L. (2013). The impact of lobular and ductal breast cancer histology on the metastatic behavior and long term survival of breast cancer patients. *The Breast, 22*(6), 1119–1124. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.06.001.

Kornblith, A. B., Herndon, J. E., Weiss, R. B., Zhang, C., Zuckerman, E. L., Rosenberg, S., Mertz, M., Payne, D., Massie, M. J., Holland, J. F., Wingate, P., Norton, L., & Holland, J. C. (2003). Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer, 98*(4), 679–689. https://doi.org/10.1002/cncr.11531.

Kötter, R., & Meyer, N. (1992). The limbic system: A review of its empirical foundation. *Behavioural Brain Research, 52*(2), 105–127. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80221-9.

Kraemer, H. C., Frank, E., & Kupfer, D. J. (2006). Moderators of treatment outcomes. *JAMA, 296*(10), 1286. https://doi.org/10.1001/jama.296.10.1286.

Kreitler, S. (2019a). Psychosocial risk factors for cancer. In S. Kreitler (Ed.), *Psycho-oncology for the clinician*. *The patient behind the disease* (pp. 63-84). Springer Nature.

Kreitler, S. (2019b). The impact of cancer. In S. Kreitler (Ed.), *Psycho-Oncology for the clinician*. *The patient behind the disease* (pp. 85-102). Springer Nature.

Kreitler, S., Peleg, D., & Ehrenfeld, M. (2007). Stress, self-efficacy and quality of life in cancer patients. *Psycho-Oncology, 16*(4), 329–341. https://doi.org/10.1002/pon.1063.

Kristoffersen, E. S., Lundqvist, C., & Russell, M. B. (2019). Illness perception in people with primary and secondary chronic headache in the general population. *Journal of Psychosomatic Research, 116*, 83–92. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.12.001.

Kristofferzon, M.-L., Engström, M., & Nilsson, A. (2018). Coping mediates the relationship between sense of coherence and mental quality of life in patients with chronic illness: A cross-sectional study. *Quality of Life Research, 27*(7), 1855–1863. https://doi.org/10.1007/s11136-018-1845-0.

Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., Sarah Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., & Antoniou, A. C. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA, 317*(23), 2402. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112.

Kugbey, N., Meyer-Weitz, A., & Oppong Asante, K. (2019). Access to health information, health literacy and health-related quality of life among women living with breast cancer: Depression and anxiety as mediators. *Patient Education and Counseling, 102*(7), 1357-1363. https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.02.014.

Kuhl, C. K., Schrading, S., Leutner, C. C., Morakkabati-Spitz, N., Wardelmann, E., Fimmers, R., Kuhn, W., & Schild, H. H. (2005). Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 23*(33), 8469–8476. https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.4960.

Kus, T., Aktas, G., Ekici, H., Elboga, G., & Djamgoz, S. (2017). Illness perception is a strong parameter on anxiety and depression scores in early-stage breast cancer survivors: A single-center cross-sectional study of Turkish patients. *Supportive Care in Cancer, 25*(11), 3347–3355. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3753-1.

Kutlu, A. K., Yılmaz, E., & Çeçen, D. (2008). Effects of aroma inhalation on examination anxiety. *Teaching and Learning in Nursing*, *3*(4), 125–130. https://doi.org/10.1016/j.teln.2008.04.005.

Lakhan, S. E., Sheafer, H., & Tepper, D. (2016). The effectiveness of aromatherapy in reducing pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Research and Treatment, 2016*, 1–13. https://doi.org/10.1155/2016/8158693.

Lam, A., Secord, S., Butler, K., Hofer, S. O., Liu, E., Metcalfe, K. A., & Zhong, T. (2012). A breast reconstruction needs assessment: How does self-efficacy affect information access and preferences? *Canadian Journal of Plastic Surgery, 20*(1), 37–42. https://doi.org/10.1177/229255031202000101.

Lam, W. W. T., & Fielding, R. (2007). Is self-efficacy a predictor of short-term post-surgical adjustment among Chinese women with breast cancer? *Psycho-Oncology, 16*(7), 651–659. https://doi.org/10.1002/pon.1116.

Lambertini, M., Blondeaux, E., Perrone, F., & Del Mastro, L. (2019). Improving adjuvant endocrine treatment tailoring in premenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(12), 1258-1267. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02242.

Lan, B., Jiang, S., Li, T., Sun, X., & Ma, F. (2020). Depression, anxiety, and their associated factors among Chinese early breast cancer in women under 35 years of age: A cross sectional study. *Current Problems in Cancer*, *44*(5), 100558. https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2020.100558.

Lang, F. R., & Rupprecht, F. S. (2019). Motivation for longevity across the life span: An emerging issue. *Innovation in Aging, 3*(2), 1-11. https://doi.org/10.1093/geroni/igz014.

Lange, M., & Joly, F. (2017). How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *Journal of Oncology Practice, 13*(12), 784–790. https://doi.org/10.1200/jop.2017.026286.

Lange, M., Joly, F., Vardy, J., Ahles, T., Dubois, M., Tron, L., Winocur, G., De Ruiter, M. B., & Castel, H. (2019). Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*, *30*(12), 1925-1940. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz410.

Laubmeier, K. K., Zakowski, S. G., & Bair, J. P. (2004). The role of spirituality in the psychological adjustment to cancer: A test of the transactional model of stress and coping. *International Journal of Behavioral Medicine, 11*(1), 48–55. https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm1101_6.

Lauridsen, M. C., Tørsleff, K. R., Husted, H., & Erichsen, C. (2000). Physiotherapy treatment of late symptoms following surgical treatment of breast cancer. *The Breast, 9*(1), 45–51. https://doi.org/10.1054/brst.1999.0087.

Lavdaniti, M., Owens, D. A., Liamopoulou, P., Marmara, K., Zioga, E., Mantzanas, M. S., Evangelidou, E., & Vlachou, E. (2019). Factors influencing quality of life in breast cancer patients six months after the completion of chemotherapy. *Diseases*, *7*(1), 26. https://doi.org/10.3390/diseases7010026.

Lawrence, D. P., Kupelnick, B., Miller, K., Devine, D., & Lau, J. (2004). Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, *2004*(32), 40-50. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh027.

Lazarus, R. S. (1991). *Emotion and adaptation.* Oxford University Press.

Lazarus, R. S. (1999). *Stress and emotion: A new synthesis.* Springer Publishing Co.

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality, 1*(3, Spec Issue), 141–169. https://doi.org/10.1002/per.2410010304.

Lazarus, R. S., DeLongis, A., Folkman, S., & Gruen, R. (1985). Stress and adaptational outcomes: The problem of confounded measures. *American Psychologist, 40*(7), 770–779. https://doi.org/10.1037/0003-066X.40.7.770.

Lazarus, R.S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer Publishing Company.

LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience, 23*(1), 155–184. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155.

Lee, S. D., Stucky, B. D., Lee, J. Y., Rozier, R. G., & Bender, D. E. (2010). Short assessment of health literacy-Spanish and English: A comparable test of health literacy for Spanish and English speakers. *Health Services Research*, *45*, 1105–120. https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2010.01119.x.

Lee, Y., Baek, J.-M., Jeon, Y.-W., & Im, E.-O. (2019). Illness perception and sense of well-being in breast cancer patients. *Patient Preference and Adherence, 13*, 1557–1567. https://doi.org/10.2147/ppa.s225561.

Leelakanok, N., Holcombe, A. L., Lund, B. C., Gu, X., & Schweizer, M. L. (2017). Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association, 57*(6), 729–738. https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002.

Lees, J., & Chan, A. (2011). Polypharmacy in elderly patients with cancer: Clinical implications and management. *The Lancet Oncology, 12*(13), 1249–1257. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70040-7.

Lehman, C. D., Blume, J. D., Weatherall, P., Thickman, D., Hylton, N., Warner, E., Pisano, E., Schnitt, S. J., Gatsonis, C., Schnall, M., DeAngelis, G. A., Stomper, P., Rosen, E. L., O'Loughlin, M., Harms, S., Bluemke, D. A., & for the International Breast MRI Consortium Working Group (2005). Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer, 103*(9), 1898–1905. https://doi.org/10.1002/cncr.20971.

Lev, E. L., Paul, D., & Owen, S. V. (1999). Age, self-efficacy, and change in patients' adjustment to cancer. *Cancer Practice, 7*(4), 170–176. https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.1999.74004.x.

Leventhal, H. (1979). A Perceptual-motor processing model of emotion. In P. Pliner, K. R. Blankstein & I. M. Spigel (Eds.), *Perception of emotion in self and others* (pp.1-46). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3548-1_1.

Leventhal, H., Benyamini, Y., Brownlee, S., Diefenbach, M., Leventhal, E. A., Patrick-Miller, L., & Robitaille, C. (1997). Illness representations: Theoretical foundations. In K. J. Petrie & J. Weinman (Eds.), *Perceptions of health and illness* (pp. 19–45). Harwood Academic Publishers.

Leventhal, H., Brissette, I., & Leventhal, E. A. (2003). *The common-sense model of self-regulation of health and illness.* In L. D. Cameron & H. Leventhal (Eds.), *The self-regulation of health and illness behaviour* (p. 42–65). Routledge.

Leventhal, H., Diefenbach, M., & Leventhal, E. A. (1992). Illness cognition: Using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognitive Therapy and Research, 16*(2), 143–163. https://doi.org/10.1007/bf01173486.

Leventhal, H., Easterling, D. V., Coons, H. L., Luchterhand, C. M., & Love, R. R. (1986). Adaptation to chemotherapy treatments. In B. L. Andersen (Ed.), *Women with cancer: Psychological perspectives* (pp. 172–203). Springer.

Leventhal, H., Halm, E., Horowitz, C., Leventhal, E. A., & Ozakinci, G. (2005). Living with chronic illness: A contextualised, self-regulation approach. In S. Sutton, A. Baum, & M. Johnston (Eds.), *The SAGE handbook of health psychology* (pp. 197–240). Sage.

Leventhal, H., Meyer, D., & Nerenz, D. (1980). The common sense representation of illness danger. In S. Rachman (Ed.), *Medical psychology* (Vol. 2, pp. 7-30). Pergamon Press.

Leventhal, H., Phillips, L. A., & Burns, E. (2016). The common-sense model of self-regulation (CSM): A dynamic framework for understanding illness self-management. *Journal of Behavioral Medicine, 39*(6), 935–946. https://doi.org/10.1007/s10865-016-9782-2.

Levkovich, I., Cohen, M., Pollack, S., Drumea, K., & Fried, G. (2015). Cancer-related fatigue and depression in breast cancer patients postchemotherapy: Different associations with optimism and stress appraisals. *Palliative and Supportive Care, 13*(05), 1141-51. https://doi.org/10.1017/s147895151400087x

Levy, H. B., & Barney, K. F. (2016). Pharmacology, pharmacy, and the aging adult: Implications for occupational therapy. In K. F. Barney & M. A. Perkinson (Eds.), *Occupational therapy with aging adults* (pp. 214-234). Elsevier Inc.

Lewis-Smith, H., Diedrichs, P. C., & Harcourt, D. (2018). A pilot study of a body image intervention for breast cancer survivors. *Body Image, 27,* 21–31. https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2018.08.006.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). Oxford University Press.

Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer, 93*(9), 1046–1052. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602787.

Li, F., Chen, T., & Lai, X. (2017). How Does a Reward for Creativity Program Benefit or Frustrate Employee Creative Performance? The Perspective of Transactional Model of Stress and Coping. Group & Organization Management, 43(1), 138–175. https://doi.org/10.1177/1059601116688612

Li, J., Zhang, F., Wang, W., Pang, R., Liu, J., Man, Q., & Zhang, A. (2021). Prevalence and risk factors of anxiety and depression among patients with breast cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *11*(2), e041588. https://doi:10.1136/bmjopen-2020-041588.

Li, P., Huang, J., Wu, H., Fu, C., Li, Y., & Qiu, J. (2016). Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. *Medicine, 95*(50), 5529. https://doi.org/10.1097/md.0000000000005529.

Liang, S.-Y., Chao, T.-C., Tseng, L.-M., Tsay, S.-L., Lin, K.-C., & Tung, H.-H. (2016). Symptom-management self-efficacy mediates the effects of symptom distress on the quality of life among Taiwanese oncology outpatients with breast cancer. *Cancer Nursing*, *39*(1), 67-73. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000244.

Liao, M.-N., Chen, S.-C., Chen, S.-C., Lin, Y.-C., Chen, M.-F., Wang, C.-H., Hsu, Y-H., Hung, H-C., & Jane, S.-W. (2015). Change and predictors of symptom distress in breast cancer patients following the first 4 months after diagnosis. *Journal of the Formosan Medical Association, 114*(3), 246–253. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.06.009.

Liga Portuguesa Contra o Cancro (n.d.). *Programa de Rastreio de Cancro da Mama*. https://www.ligacontracancro.pt/servicos/detalhe/url/programa-de-rastreio-de cancro-da-mama/.

Lim, C. C., Devi, M. K., & Ang, E. (2011). Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: A systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, *9*(3), 215-235. https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2011.00221.x.

Lin, Y., Wang, C., Zhong, Y., Huang, X., Peng, L., Shan, G., Wang, K., & Sun, Q. (2013). Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: A meta-analysis study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 32*(1), 53. https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-53.

Lindblad, C., Langius-Eklöf, A., Petersson, L.-M., Sackey, H., Bottai, M., & Sandelin, K. (2018). Sense of coherence is a predictor of survival: A prospective study in women treated for breast cancer. *Psycho-Oncology, 27*(6), 1615–1621. https://doi.org/10.1002/pon.4702.

Linden, W., Vodermaier, A., MacKenzie, R., & Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders, 141*(2-3), 343–351. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.025.

Litton, J. K., Eralp, Y., Gonzalez-Angulo, A. M., Broglio, K., Uyei, A., Hortobagyi, G. N., & Arun, B. (2007). Multifocal breast cancer in women ≤35 years old. *Cancer, 110*(7), 1445–1450. https://doi.org/10.1002/cncr.22928.

Liu, L., Fiorentino, L., Natarajan, L., Parker, B. A., Mills, P. J., Sadler, G. R., Dimsdale, J. E., Rissling, M., He, F., & Ancoli-Israel, S. (2009). Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncology, 18*(2), 187–194. https://doi.org/10.1002/pon.1412.

Livneh, H. (2001). Psychosocial adaptation to chronic illness and disability. *Rehabilitation Counseling Bulletin, 44*(3), 151–160. https://doi.org/10.1177/003435520104400305.

Ljungman, L., Ahlgren, J., Petersson, L. M., Flynn, K. E., Weinfurt, K., Gorman, J. R., Wettergren, L., & Lampic, C. (2018). Sexual dysfunction and reproductive concerns in young women with breast cancer: Type, prevalence, and predictors of problems. *Psycho-Oncology, 27*(12), 2770-2777. https://doi.org/10.1002/pon.4886.

Llewellyn, C. D., McGurk, M., & Weinman, J. (2007a). Illness and treatment beliefs in head and neck cancer: Is Leventhal's common sense model a useful framework for determining changes in outcomes over time? *Journal of Psychosomatic Research, 63,* 17–26. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.01.013.

Llewellyn, C. D., McGurk, M., & Weinman, J. (2007b). The relationship between the Patient Generated Index (PGI) and measures of HR-QoL following diagnosis with head and neck cancer: Are illness and treatment perceptions determinants of judgment-based outcomes? *British Journal of Health Psychology, 12,* 421–437. https://doi.org/10.1348/135910706x118422.

Lockefeer, J. P. M., & De Vries, J. (2013). What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery? *Psycho-Oncology, 22*(5), 1127–1133. https://doi.org/10.1002/pon.3115.

Lohr, L. (2008). Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *The Cancer Journal, 14*(2), 85–93. https://doi.org/10.1097/ppo.0b013e31816a0f07.

Loizzo, M. R., Ben Jemia, M., Senatore, F., Bruno, M., Menichini, F., & Tundis, R. (2013). Chemistry and functional properties in prevention of neurodegenerative disorders of five cistus species essential oils. *Food and Chemical Toxicology, 59*, 586–594. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.040.

Lovallo, W. R. (2016). *Stress and health: Biological and psychological interactions* (3rd ed., pp. 85-114). Sage Publishing.

Lowe, R., Cockshott, Z., Greenwood, R., Kirwan, J. R., Almeida, C., Richards, P., & Hewlett, S. (2008). Self-efficacy as an appraisal that moderates the coping-emotion relationship: Associations among people with rheumatoid arthritis. *Psychology & Health, 23*(2), 155–174. https://doi.org/10.1080/14768320601139160.

Lu, W., Cui, Y., Chen, X., Zheng, Y., Gu, K., Cai, H., Zheng, W., & Shu, X.-O. (2009). Changes in quality of life among breast cancer patients three years post-diagnosis. *Breast Cancer Research and Treatment, 114*(2), 357–369. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0008-3.

Lua, P. L., Salihah, N., & Mazlan, N. (2015). Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complementary Therapies in Medicine, 23*(3), 396–404. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.009.

Lucidi, F., Grano, C., Barbaranelli, C., & Violani, C. (2006). Social-cognitive determinants of physical activity attendance in older adults. *Journal of Aging and Physical Activity, 14*(3), 344–359. https://doi.org/10.1123/japa.14.3.344.

Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2011). Biobehavioral factors and cancer progression. *Psychosomatic Medicine, 73*(9), 724–730. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318235be76.

Lynge, E., Ponti, A., James, T., Májek, O., von Euler-Chelpin, M., Anttila, A., Fitzpatrickf, P., Frigeriog, A., Kawaih, M., Scharpantgeni, A., Broedersj, M., Hofvindk, S., Vidall, C., Ederram, M., Salasn, D., Bulliardo, J-L., Tomatisb, M., Kerlikowskep, K., Taplinq, S., & the ICSN DCIS Working group (2014). Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: A survey within the International Cancer Screening Network. *European Journal of Cancer, 50*(1), 185–192. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.013.

Lyon, D. E., Cohen, R., Chen, H., Kelly, D. L., McCain, N. L., Starkweather, A., Ahn, H., Sturgill, J., & Jackson-Cook, C. K. (2016). Relationship of systemic cytokine concentrations to cognitive function

over two years in women with early stage breast cancer. *Journal of Neuroimmunology, 301*, 74–82. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.11.002.

Ma, C., Yan, J., Wu, Y., & Huang, W. (2018). Illness perceptions of Chinese women with breast cancer and relationships with socio-demographic and clinical characteristics. *International Journal of Nursing Practice*, *24*(5), e12677. https://doi.org/10.1111/ijn.12677.

Maas, P., Barrdahl, M., Joshi, A. D., Auer, P. L., Gaudet, M. M., Milne, R. L., Schumacher, F. R., Anderson, W. F., Check, D., Chattopadhyay, S., Baglietto, L., Berg, C. D., Chanock, S. J., Cox, D. G., Figueroa, J. D., Gail, M. H., Graubard, B. I., Haiman, C. A., Hankinson, S. E., ... Chatterjee, N. (2016). Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. *JAMA Oncology, 2*(10), 1295-1302. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1025.

MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, *11*(6), 338–353. https://doi.org/10.1097/00006842-194911000-00003.

MacLean, P. D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (Visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *4*(4), 407–418. https://doi.org/10.1016/0013-4694(52)90073-4.

Maggiore, R. J., Gross, C. P., Hardt, M., Tew, W. P., Mohile, S. G., Klepin, H. D., Lichtman, S. M., Owusu, C., Gajra, A., Ramani, R., Katheria, V., Brown, J., Jayani, R., Hurria, A., & Cancer and Aging Research Group (CARG). (2011). Polypharmacy, potentially inappropriate medications, and chemotherapy-related adverse events among older adults with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(15), 19501-19501. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e19501.

Maly, R. C., Liu, Y., Liang, L.-J., & Ganz, P. A. (2015). Quality of life over 5 years after a breast cancer diagnosis among low-income women: Effects of race/ethnicity and patient-physician communication. *Cancer, 121*(6), 916–926. https://doi.org/10.1002/cncr.29150.

Manenschijn, L., Koper, J. W., Lamberts, S. W. J., & van Rossum, E. F. C. (2011). Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. *Steroids, 76*(10-11), 1032–1036. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.04.005.

Mar J., Larranaga I., Arrospide A., & Begiristain J.M. (2010). Impact of disability on different domains of health-related quality of life in the noninstitutionalized general population. *ClinicoEconomics & Outcomes Research*, *2*, 97–103. https://doi.org/10.2147/CEOR.S10709.

Markopoulos, C., Tsaroucha, A., Kouskos, E., Mantas, D., Antonopoulou, Z., & Karvelis, S. (2009). Impact of breast cancer surgery on the self-esteem and sexual life of female patients. *Journal of International Medical Research, 37*(1), 182–188. https://doi.org/10.1177/147323000903700122.

Marshall, V. K., Lehto, R. H., Given, C. W., Given, B. A., & Sikorskii, A. (2019). Conceptualisation of medication beliefs among patients with advanced cancer receiving oral oncolytic agents using a theory derivation approach. *European Journal of Cancer Care*, *28*(2), e12988. https://doi.org/10.1111/ecc.12988.

Martin, C. R., & Thompson, D. R. (2000). A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in coronary care patients following myocardial infarction. *Psychology, Health & Medicine, 5*(2), 193-202. https://doi.org/10.1080/713690189.

Martinez, K., Lockhart, S., Davies, M., Lindsay, J. R., & Dempster, M. (2017). Diabetes distress, illness perceptions and glycaemic control in adults with type 2 diabetes. *Psychology, Health & Medicine*, *23*(2), 171–177. https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1339892.

Masaoka, Y., & Homma, I. (2011). Breathing for olfaction and emotions. In Logan. E. Weiss & J. M. Atwood (Eds.), *The biology of odors: Sources, olfaction and response* (pp. 295–307). Nova Biomedical.

Masuda, N., Sagara, Y., Kinoshita, T., Iwata, H., Nakamura, S., Yanagita, Y., Nishimura, R., Iwase, H., Kamigaki, S., Takei, H., & Noguchi, S. (2012). Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients

receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 13*(4), 345–352. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70373-4.

Mateos-Aparicio, P., & Rodríguez-Moreno, A. (2019). The impact of studying brain plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 13*, 66. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066.

Matthews, E. E., & Cook, P. F. (2009). Relationships among optimism, well-being, self-transcendence, coping, and social support in women during treatment for breast cancer. *Psycho-Oncology, 18*(7), 716–726. https://doi.org/10.1002/pon.1461.

Matthews, H., Grunfeld, E. A., & Turner, A. (2016). The efficacy of interventions to improve psychosocial outcomes following surgical treatment for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology, 26*(5), 593–607. https://doi.org/10.1002/pon.4199.

Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. S. (2010). Treatment of breast cancer. *American Family Physician, 81*(11), 1339-46.

McAuliffe, P. (2018). Lobular carcinoma in situ. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Diagnosis and pathology* (2nd ed., Vol. 1, pp. 109-113). Springer Nature.

McCabe, P. J., & Barnason, S. A. (2012). Illness perceptions, coping strategies, and symptoms contribute to psychological distress in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, *27*(5), 431–444. https://doi.org/10.1097/jcn.0b013e31821e7ab1.

McCaffrey, N., Kaambwa, B., Currow, D. C., & Ratcliffe, J. (2016). Health-related quality of life measured using the EQ-5D–5L: South Australian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes, 14*(1), 133. https://doi.org/10.1186/s12955-016-0537-0

McCain, N. L., Gray, D. P., Walter, J. M., & Robins, J. (2005). Implementing a comprehensive approach to the study of health dynamics using the psychoneuroimmunology paradigm. *Advances in Nursing Science, 28*(4), 320–332. https://doi.org/10.1097/00012272-200510000-00004.

McCorry, N. K., Dempster, M., Quinn, J., Hogg, A., Newell, J., Moore, M., Sheila, K., & Kirk, S. J. (2013). Illness perception clusters at diagnosis predict psychological distress among women with breast cancer at 6 months post diagnosis. *Psycho-Oncology, 22*(3), 692–698. https://doi.org/10.1002/pon.3054.

McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D., & Saykin, A. J. (2012). Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Clinical Oncology, 30*(20), 2500–2508. https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.5674.

McDonald, B. C., Conroy, S. K., Smith, D. J., West, J. D., & Saykin, A. J. (2013). Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: A replication and extension study. *Brain, Behavior, and Immunity, 30*, 117–125. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.007.

McFarland, D. C., Shaffer, K. M., Tiersten, A., & Holland, J. (2018). Physical symptom burden and its association with distress, anxiety, and depression in breast cancer. *Psychosomatics, 59*(5), 464-471. https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.01.005.

McGuire, K. P (2019). Breast anatomy and physiology. In A. Aydiner, A. Igci & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Diagnosis and pathology* (2nd ed., Vol. 1, pp. 1-9). Springer Nature.

McIntyre, E., Lauche, R., Frawley, J., Sibbritt, D., Reddy, P., & Adams, J. (2019). Physical activity and depression symptoms in women with chronic illness and the mediating role of health-related quality of life. *Journal of Affective Disorders*, *252*, 294–299. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.057.

McKenna, M. C., Zevon, M. A., Corn, B., & Rounds, J. (1999). Psychosocial factors and the development of breast cancer: A meta-analysis. *Health Psychology, 18*(5), 520–531. https://doi.org/10.1037/0278-6133.18.5.520.

McLachlan, K. J. J., & Gale, C. R. (2018). The effects of psychological distress and its interaction with socioeconomic position on risk of developing four chronic diseases. *Journal of Psychosomatic Research, 109*, 79–85. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.04.004.

Meade, C. S., Wang, J., Lin, X., Wu, H., & Poppen, P. J. (2010). Stress and coping in HIV-positive former plasma/blood donors in China: A test of cognitive appraisal theory. *AIDS and Behavior, 14*(2), 328–338. https://doi.org/10.1007/s10461-008-9494-x.

Mehrabian, A., & Russell, J. A. (1974). *An approach to environmental psychology.* The MIT Press.

Meier, A., Lyons, E., Frydman, G., Forlenza, M., & Rimer, B. (2007). How cancer survivors provide support on cancer-related internet mailing lists. *Journal of Medical Internet Research*, *9*(2), e12. https://doi.org/ 10.2196/jmir.9.2.e12.

Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Boogerd, W., Oldenburg, H. S. A., Reneman, L., & Schagen, S. B. (2017). Changes in brain white matter integrity after systemic treatment for breast cancer: A prospective longitudinal study. *Brain Imaging and Behavior, 12*(2), 324–334. https://doi.org/10.1007/s11682-017-9695-x.

Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., & Schagen, S. B. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment—The role of fatigue. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 547–554. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.005.

Mens, M. G., Helgeson, V. S., Lembersky, B. C., Baum, A., & Scheier, M. F. (2016). Randomized psychosocial interventions for breast cancer: Impact on life purpose. *Psycho-Oncology, 25*(6), 618–625. https://doi.org/10.1002/pon.3891.

Meyer, D., Leventhal, H., & Gutmann, M. (1985). Common-sense models of illness: The example of hypertension. *Health Psychology*, 4, 115–135.

Miceli, J., Geller, D., Tsung, A., Hecht, C. L., Wang, Y., Pathak, R., Cheng, H., Wallis M., Antoni, M., Penedo, F., Burke, L., Ell, K., Shen, S., & Steel, J. (2019). Illness perceptions and perceived stress in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Psycho-Oncology*, *28*(7), 1513-1519. https://doi.org/10.1002/pon.5108.

Mierzynska, J., Taye, M., Pe, M., Coens, C., Martinelli, F., Pogoda, K., Velikova, G., Bjelic-Radisic, V., Cardoso, F., Brain, E., Ignatiadis, M., Piccart, M., Van Tienhoven, G., Mansel, R., Wildiers, H., & Bottomley, A. (2020). Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer, 125*, 69-82. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.031.

Milas, G., Martinović Klarić, I., Malnar, A., Saftić, V., Šupe-Domić, D., & Slavich, G. M. (2021). The impact of stress and coping strategies on life satisfaction in a national sample of adolescents: A structural equation modelling approach. *Stress and Health*. https://doi.org/10.1002/smi.3050

Milatovic D., Montine T. J., & Aschner M. (2011). Measurement of isoprostanes as markers of oxidative stress. In L. Costa, G. Giordano & M. Guizzetti (Eds.), *In vitro neurotoxicology. methods and protocols* (vol 758, pp. 195-204). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-170-3_13.

Millar, K., Purushotham, A. D., McLatchie, E., George, W. D., & Murray, G. D. (2005). A 1-year prospective study of individual variation in distress, and illness perceptions, after treatment for breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research, 58*(4), 335–342. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.10.005.

Miller, F. G., Colloca, L., & Kaptchuk, T. J. (2009). The placebo effect: Illness and interpersonal healing. *Perspectives in Biology and Medicine, 52*(4), 518–539. https://doi.org/10.1353/pbm.0.0115.

Miniotti, M., Bassino, S., Fanchini, L., Ritorto, G., & Leombruni, P. (2019). Supportive care needs, quality of life and psychological morbidity of advanced colorectal cancer patients. *European Journal of Oncology Nursing, 43*, 101668. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.09.009

Mitchell, A. J. (2015). Screening and assessment for distress. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. N. Butow, P. B. Jacobsen, M. J. Loscalzo, & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (3rd ed., pp. 384-395). Oxford University Press.

Mitchell, A. J., & Symonds, P. (2010, May 25-29). *Reliability of the Emotion Thermometers Screening tool: Principal component and Cronbach alpha results from the first 700 cases* [Poster presentation]. Abstracts of the IPOS 12th World Congress of Psycho-Oncology, Quebec City, Canada. *Psycho-Oncology, 19*(S2), 1–325. https://doi.org/10.1002/pon.1776.

Mitchell, A. J., Baker-Glenn, E. A., Granger, L., & Symonds, P. (2010). Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part I. initial validation of the Emotion Thermometers tool. *Psycho-Oncology*, *19*(2), 125-133. https://doi.org/10.1002/pon.1523

Mitchell, M. P., & Sharma, P. (2018). The use of surgery and radiotherapy as treatment of regional nodes in breast cancer patients. *Oncology* (*Williston Park), 32*(6), 52-64.

Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions. *Current Directions in Psychological Science, 21*(1), 8–14. https://doi.org/10.1177/0963721411429458.

Mohsin, S. K., O'Connell, P., Allred, D. C., & Libby, A. L. (2005). Biomarker profile and genetic abnormalities in lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Research and Treatment, 90*(3), 249–256. https://doi.org/10.1007/s10549-004-4493-8.

Mollica, M., & Nemeth, L. (2015). Transition from patient to survivor in African American breast cancer survivors. *Cancer Nursing*, *38*(1), 16-22. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000120.

Monteiro-Grillo, I., Marques-Vidal, P., & Jorge, M. (2005). Psychosocial effect of mastectomy versus conservative surgery in patients with early breast cancer. *Clinical and Translational Oncology, 7*(11), 499–503. https://doi.org/10.1007/bf02717003.

Montero-López, E., Santos-Ruiz, A., González, R., Navarrete-Navarrete, N., Ortego-Centeno, N., Martínez-Augustín, O., Rodríguez-Blázquez, M., & Peralta-Ramírez, M. I. (2017). Analyses of hair and salivary cortisol for evaluating hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation in patients with autoimmune disease. *Stress, 20*(6), 541–548. https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369524.

Moon, Z., Moss-Morris, R., Hunter, M. S., Carlisle, S., & Hughes, L. D. (2017). Barriers and facilitators of adjuvant hormone therapy adherence and persistence in women with breast cancer: A systematic review. *Patient Preference and Adherence, 11,* 305–322. https://doi.org/10.2147/PPA.S126651.

Moorey, S., Greer, S., Watson, M., Gorman, C., Rowden, L., Tunmore, R., Robertson, B., & Bliss, J. (1991). The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *British Journal of Psychiatry*, *158*(2), 255–259. https://doi.org/10.1192/bjp.158.2.255.

Morley, J. E. (2017). Cognition and chronic disease. *Journal of the American Medical Directors Association, 18*(5), 369–371. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.010.

Morrin, M. (2010). *Scent marketing: An overview.* In A. Krishna (Ed.), *Sensory marketing: Research on the sensuality of products* (pp. 75–86). Routledge/Taylor & Francis Group.

Mosher, C. E., DuHamel, K. N., Egert, J., & Smith, M. Y. (2010). Self-efficacy for coping with cancer in a multiethnic sample of breast cancer patients: Associations with barriers to pain management and distress. *The Clinical Journal of Pain, 26*(3), 227–234. https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e3181bed0e3.

Moss-Morris, R., Weinman, J., Petrie, K., Horne, R., Cameron, L., & Buick, D. (2002). The revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychology and Health*, *17*(1), 1-16. https://doi.org/10.1080/08870440290001494.

Munshi, M. N. (2017). Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: What a clinician needs to know. *Diabetes Care, 40*(4), 461–467. https://doi.org/10.2337/dc16-1229.

Murison, R. (2016). The neurobiology of stress. In M. al'Absi & M. A. Flaten (Eds.), *Neuroscience of pain, stress, and emotion* (pp. 29–49). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9

Murphy, B. L., Day, C. N., Hoskin, T. L., Habermann, E. B., & Boughey, J. C. (2019). Adolescents and young adults with breast cancer have more aggressive disease and treatment than patients in their forties. *Annals of Surgical Oncology*, *26*, 3920–3930. https://doi.org/10.1245/s10434-019-07653-9.

Murphy, C. C., Fullington, H. M., Alvarez, C. A., Betts, A. C., Lee, S. J. C., Haggstrom, D. A., & Halm, E. A. (2018). Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors. *Cancer, 124*(13), 2850–2857. https://doi.org/10.1002/cncr.31389.

Müslümanoğlu, M. (2019). Evaluation of axillary nodes. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Management and therapies* (2nd ed., Vol. 2, pp. 53-76). Springer Nature.

Muss, H. B., Tu, D., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Pater, J. L., Whelan, T. J., Palmer, M. J., Piccart, M. J., Shepherd, L. E., Pritchard, K. I., He, Z., & Goss, P. E. (2008). Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *Journal of Clinical Oncology, 26*(12), 1956–1964. https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.6334.

Mustian, K. M., Janelsins, M. C., Peppone, L. J., Kamen, C. S., Guido, J. J., Heckler, C. E. (2015). EXCAP exercise effects on cognitive impairment and inflammation: A URCC NCORP RCT in 479 cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(15), 9504-9504. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9504.

Myers, J. S. (2012). Chemotherapy-related cognitive impairment: The breast cancer experience. *Oncology Nursing Forum, 39*(1), 31–40. https://doi.org/10.1188/12.onf.e31-e40.

Najdowski, A. C. (2017). Working memory. In A. C. Najdowski (Ed.), *Flexible and focused: Teaching executive function skills to individuals with autism and attention disorders* (pp. 82-89). Elsevier, Academic Press.

Najdowski, A. C., Persicke, A., & Kun, E. (2014). Executive functions. In D. Granpeesheh & J. Tarbox (Eds.), *Evidence-based treatment for children with autism* (pp. 355-387). Elsevier Inc.

Namkoong, K., Shah, D. V., Han, J. Y., Kim, S. C., Yoo, W., Fan, D., McTavish, F., & Gustafson, D. H. (2010). Expression and reception of treatment information in breast cancer support groups: How health self-efficacy moderates effects on emotional well-being. *Patient Education and Counseling*, *81*(1), S41–S47. https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.09.009

National Comprehensive Cancer Network (2020a, March 11). *Distress management*. (Version 2.2020). http://medi-guide.meditool.cn/ymtpdf/A3F67D43-E7D9-D34F-8D66-ACBECD507148.pdf

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2020b, July 15). *Breast cancer* (Version 5.2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

Navarra, M., Mannucci, C., Delbò, M., & Calapai, G. (2015). Citrus bergamia essential oil: From basic research to clinical application. *Frontiers in Pharmacology, 6*. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00036.

Ndao, D. H., Ladas, E. J., Cheng, B., Sands, S. A., Snyder, K. T., Garvin, J. H., & Kelly, K. M. (2010). Inhalation aromatherapy in children and adolescents undergoing stem cell infusion: Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Psycho-Oncology, 21*(3), 247–254. https://doi.org/10.1002/pon.1898.

Nefs, G., Hendrieckx, C., Reddy, P., Browne, J. L., Bot, M., Dixon, J., Kyrios, M., Speight, J., & Pouwer, F. (2019). Comorbid elevated symptoms of anxiety and depression in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from the international diabetes MILES study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *33*(8), 523-529. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.013.

Nejad, Z. K., Aghdam, A. M., Hassankhani, H., Jafarabadi, M. A., & Sanaat, Z. (2015). Cancer-related self-efficacy in Iranian women with breast cancer. *Women's Health Bulletin*, *2*(2), e23248. https://doi.org/10.17795/whb-23248

Neugut, A. I., Hillyer, G. C., Kushi, L. H., Lamerato, L., Leoce, N., Nathanson, S. D., Ambrosone, C. B., Bovbjerg, D. H., Mandelblatt, J. S., Magai, C., Tsai, W. Y., Jacobson, J. S., & Hershman, D. L. (2012). Noninitiation of adjuvant chemotherapy in women with localized breast cancer: The breast cancer quality of care study. *Journal of Clinical Oncology, 30,* 3800–3809. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8168.

Ni, C.-H., Hou, W.-H., Kao, C.-C., Chang, M.-L., Yu, L.-F., Wu, C.-C., & Chen, C. (2013). The anxiolytic effect of aromatherapy on patients awaiting ambulatory surgery: A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013,* 1–5. https//doi.org/10.1155/2013/927419.

Nicholls, A. R., Polman, R. C. J., & Levy, A. R. (2012). A path analysis of stress appraisals, emotions, coping, and performance satisfaction among athletes. Psychology of Sport and Exercise, 13(3), 263–270. https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2011.12.003

Niedzwiedz, C. L., Knifton, L., Robb, K. A., Katikireddi, S. V., & Smith, D. J. (2019). Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: A growing clinical and research priority. *BMC Cancer, 19*(1), 943. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6181-4.

Nightingale, F. (1992). *Notes on nursing – What is and what is not*. Harrison and Sons.

Niikawa, H., Okamura, T., Ito, K., Ura, C., Miyamae, F., Sakuma, N., Ijuin, M., Inagaki, H., Sugiyama, M., & Awata, S. (2017). Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatrics & Gerontology International, 17*(9), 1286–1293. https://doi.org/10.1111/ggi.12862.

Nishimura, R., Osako, T., Nishiyama, Y., Tashima, R., Nakano, M., Fujisue, M., Toyozumi, Y., & Arima, N. (2014). Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in recurrent breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology, 2*(6), 1062–1068. https://doi.org/10.3892/mco.2014.400.

Noordzij, M., Tripepi, G., Dekker, F. W., Zoccali, C., Tanck, M. W., & Jager, K. J. (2010). Sample size calculations: Basic principles and common pitfalls. *Nephrology Dialysis Transplantation, 25*(5), 1388–1393. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp732.

Northouse, L. L., Mood, D., Kershaw, T., Schafenacker, A., Mellon, S., Walker, J., Galvin, E., & Decker, V. (2002). Quality of life of women with recurrent breast cancer and their family members. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(19), 4050-4064. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.02.054.

Nowicki, A., Licznerska, B., & Rhone, P. (2015). Evaluation of the quality of life of women treated due to breast cancer using amputation or breast conserving surgery in the early postoperative period. *Polish Journal of Surgery*, 87(4), 174–180. https://doi.org/10.1515/pjs-2015-0040.

Nunley, K. A., Rosano, C., Ryan, C. M., Jennings, J. R., Aizenstein, H. J., Zgibor, J. C., Costacou, T., Boudreau, R. M., Miller, R., Orchard, T. J., & Saxton, J. A. (2015). Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care, 38*(9), 1768–1776. https://doi.org/10.2337/dc15-0041.

Nyrop, K. A., Deal, A. M., Shachar, S. S., Basch, E., Reeve, B. B., Choi, S. K., Lee, J. T., Wood, W. A., Anders, C. K., Carey, L. A., Dees, E. C., Jolly, T. A., Reeder-Hayes, K. E., Kimmick, G. G., Karuturi, M. S., Reinbolt, R. E., Speca, J. C., & Muss, H. B. (2019). Patient-reported toxicities during chemotherapy regimens in current clinical practice for early breast cancer. *The Oncologist, 24*(6), 762–771. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0590.

Oei, N. Y. L., Everaerd, W. T. A. M., Elzinga, B. M., van Well, S., & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: An association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress, 9*(3), 133–141. https://doi.org/10.1080/10253890600965773.

Ojelabi, A. O., Graham, Y., Haighton, C., & Ling, J. (2017). A systematic review of the application of Wilson and Cleary health-related quality of life model in chronic diseases. *Health and Quality of Life Outcomes, 15*(1), 241. https://doi.org/10.1186/s12955-017-0818-2.

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology, 5*(6), 649–656. https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014.

Ollonen, P., Lehtonen, J., & Eskelinen, M. (2005). Coping and defending as risk factors for breast cancer in patients with breast disease; A prospective case-control study in Kuopio, Finland. *Anticancer research*, *25*(6), 4623-4630.

Olson, D. H. (2000). Circumplex model of marital and family sytems. *Journal of Family Therapy, 22*(2), 144–167. https://doi.org/10.1111/1467-6427.00144.

Oosterman, J. M., Vogels, R. L. C., van Harten, B., Gouw, A. A., Poggesi, A., Scheltens, P., Kessels, R., & Scherder, E. J. A. (2010). Assessing mental flexibility: Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the Trail Making Test in elderly people. *The Clinical Neuropsychologist, 24*(2), *203–219.* https://doi.org/10.1080/13854040903482848.

Orgéas, C. C., Hall, P., Rosenberg, L. U., & Czene, K. (2008). The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research, 10*(6), R107. https://doi.org/10.1186/bcr2212.

Osborn, C. Y., Cavanaugh, K., Wallston, K. A., & Rothman, R. L. (2010). Self-efficacy links health literacy and numeracy to glycemic control. *Journal of Health Communication, 15*(2), 146–158. https://doi.org/10.1080/10810730.2010.499980.

Osborne, R., Elsworth, G., & Hopper, J. (2003). Age-specific norms and determinants of anxiety and depression in 731 women with breast cancer recruited through a population-based cancer registry. *European Journal of Cancer, 39*(6), 755–762. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00814-6.

Osoba, D., Zee, B., Pater, J., Warr, D., Kaizer, L., & Latreille, J. (1994). Psychometric properties and responsiveness of the EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Quality of Life Research, 3*(5), 353–364. https://doi.org/10.1007/bf00451727.

Ouanes, S., & Popp, J (2019). High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A review of the literature. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*, 43. https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043.

Ozkaraman, A., Dügüm, Ö., Özen Yılmaz, H., & Usta Yesilbalkan, Ö. (2018). Aromatherapy: The effect of lavender on anxiety and sleep quality in patients treated with chemotherapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing, 22*(2), 203–210. https://doi.org/10.1188/18.cjon.203-210.

Ozmen, V., & Dogru, V. (2019). Surgical treatment of early-stage breast cancer. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Management and therapies* (2nd ed., Vol. 2, pp. 53-76). Springer Nature.

Paek, M.-S., Ip, E. H., Levine, B., & Avis, N. E. (2016). Longitudinal reciprocal relationships between quality of life and coping strategies among women with breast cancer. *Annals of Behavioral Medicine, 50*(5), 775–783. https://doi.org/10.1007/s12160-016-9803-y.

Pahlevan Sharif, S. (2017). Locus of control, quality of life, anxiety, and depression among Malaysian breast cancer patients: The mediating role of uncertainty. *European Journal of Oncology Nursing*, *27*, 28–35. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.01.005.

Pais-Ribeiro, J. L., Pinto, C., & Santos, C. (2008). Validation study of the Portuguese version of the QLC-C30-V. 3. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 9(1), 89-102.

Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine, 12*(2), 225–237. https://doi.org/10.1080/13548500500524088.

Pakenham, K. I. (1999). Adjustment to multiple sclerosis: Application of a stress and coping model. *Health Psychology, 18*(4), 383–392. https://doi.org/10.1037/0278-6133.18.4.383.

Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Peto, R., Pritchard, K. I., Bergh, J., Dowsett, M., & Hayes, D. F. (2017). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *New England Journal of Medicine, 377*(19), 1836–1846. https://doi.org/10.1056/nejmoa1701830.

Pang, D., Kocherginsky, M., Krausz, T., Kim, S. Y., & Conzen, S. (2006). Dexamethasone decreases xenograft response to Paclitaxel through inhibition of tumor cell apoptosis. *Cancer Biology & Therapy*, *5*(8), 933-940. https://doi.org/10.4161/cbt.5.8.2875.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, *38*, 725–743. https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003.

Paraskevi, T. (2012). Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncology Reviews, 6*(1), 2. https://doi.org/10.4081/oncol.2012.e2.

Park, B. W., Lee, S., Lee, A. R., Lee, K. H., & Hwang, S. Y. (2011). Quality of life differences between younger and older breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer*, *14*(2), 112-118. https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.2.112.

Park, J.-H., Chun, M., Jung, Y.-S., & Bae, S. H. (2017). Predictors of psychological distress trajectories in the first year after a breast cancer diagnosis. *Asian Nursing Research, 11*(4), 268–275. https://doi.org/10.1016/j.anr.2017.10.003.

Park, J.-H., Jung, Y. S., Kim, K. S., & Bae, S. H. (2017). Effects of compensatory cognitive training intervention for breast cancer patients undergoing chemotherapy: A pilot study. *Supportive Care in Cancer, 25*(6), 1887–1896. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3589-8.

Park, M., Quinn, L., Park, C., & Martyn-Nemeth, P. (2018). Pathways of the relationships among eating behavior, stress, and coping in adults with type 2 diabetes*:* A cross-sectional study*. Appetite, 131*, 84–93. https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.09.008.

Parker, C.C., Damodoran, S., Bland, K. I., & Hunt, K. K. (2019). The breast. In F. C. Brunicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, L.S. Kao, J. B. Matthews, & Pollock, R.E. (Eds.), *Schwartz's principles of surgery* (11th ed., Vol. 1, pp. 541-612). McGraw-Hill, Health Publishing Division.

Partington, J. E., & Leiter, R. G. (1949). Partington's pathway test. *Psychological Service Center Bulletin, 1*, 9–20.

Patel, B. K., Davis, J., Ferraro, C., Kosiorek, H., Hasselbach, K., Ocal, T., & Pockaj, B. (2018). Value added of preoperative contrast-enhanced digital mammography in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Clinical Breast Cancer, 18*(6), 1339-1345. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.012.

Pavela, R. (2015). Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. *Industrial Crops and Products, 76*, 174–187. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.06.050.

Pereira, M. G., Pedras, S., & Machado, J. C. (2013). Validação do questionário crenças acerca da medicação em pacientes diabéticos tipo 2. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, *29*(2), 229-236.

Pereira, M., Izdebski, P., & Pereira, M. G. (2021). Validation of the brief version of the Cancer Behavior Inventory in breast cancer Portuguese patients. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. https://doi.org/10.1007/s10880-021-09773-5.

Pereira, S., Fontes, F., Sonin, T., Dias, T., Fragoso, M., Castro-Lopes, J. M., & Lunet, N. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy after neoadjuvant or adjuvant treatment of breast cancer: A prospective cohort study. *Supportive Care in Cancer, 24*(4), 1571–1581. https://doi.org/10.1007/s00520-015-2935-y.

Perevozskaya, I. T. (2014). Simple randomization. In N. Balakrishnan (Ed.), *Methods and applications of satistics in clinical trials: concepts, principles, trials, and design* (Vol. 1, pp. 841-849). John Wiley & Sons, Inc.

Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J.-H., Sledge, G., Geyer, C. E., Martino, S., Rastogi, P., Gralow, J., Swain, S. M., Winer, E. P., Colon-Otero, G., Davidson, N. E., Mamounas, E., Zujewski, J. A., & Wolmark, N. (2014). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology, 32*(33), 3744–3752. https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.5730.

Perna, S., Spadaccini, D., Botteri, L., Girometta, C., Riva, A., Allegrini, P., Petrangolini, G., Infantino, V., & Rondanelli, M. (2019). Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Science & Nutrition*, *7*(2), 369-384. https://doi.org/10.1002/fsn3.903.

Pestalozzi, B. C., Zahrieh, D., Mallon, E., Gusterson, B. A., Price, K. N., Gelber, R. D., Holmberg, S. B., Lindtner, J., Snyder, R, Thürlimann, B., Murray, E., Viale, G., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A. S., & Goldhirsch, A. (2008). Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Combined results of 15 international breast cancer study group clinical trials. *Journal of Clinical Oncology, 26*(18), 3006–3014. https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.9336.

Petrie, K. J., & Weinman, J. (2006). Why illness perceptions matter. *Journal of Clinical Medicine, 6*(6), 536-9. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.6-6-536.

Petrie, K. J., Jago, L. A., & Devcich, D. A. (2007). The role of illness perceptions in patients with medical conditions. *Current Opinion in Psychiatry*, *20*(2), 163–167. https://doi.org/10.1097/yco.0b013e328014a871.

Phillips, L. A., Diefenbach, M. A., Kronish, I. M., Negron, R. M., & Horowitz, C. R. (2014). The necessity-concerns framework: A multidimensional theory benefits from multidimensional analysis. *Annals of Behavioral Medicine, 48*(1), 7–16. https://doi.org/10.1007/s12160-013-9579-2.

Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H.-W., & Lloyd, A. (2007). Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *PharmacoEconomics, 25*(5), 365–384. https://doi.org/10.2165/00019053-200725050-00002.

Pikler, V., & Winterowd, C. (2003). Racial and body image differences in coping for women diagnosed with breast cancer. *Health Psychology, 22*(6), 632–637. https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.632.

Pinto, A. C., & de Azambuja, E. (2011). Improving quality of life after breast cancer: Dealing with symptoms. *Maturitas, 70*(4), 343–348. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.09.008.

Pires, C., Rosa, P., Vigário, M., & Cavaco, A. (2018). Short assessment of health literacy (SAHL) in Portugal: Development and validation of a self-administered tool. *Primary Health Care Research & Development*, *20*(50), 1–18. https://doi.org/10.1017/s1463423618000087.

Pisano, E. D., Hendrick, R. E., Yaffe, M. J., Baum, J. K., Acharyya, S., Cormack, J. B., Hanna, L. A., Conant, E. F., Fajardo, L. L., Bassett, L. W., D'Orsi, C. J., Jong, R. A., Rebner, M., Tosteson, A. N. A., & Gatsonis, C. A. (2008). Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: Exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology, 246*(2), 376–383. https://doi.org/10.1148/radiol.2461070200.

Pistelli, M., Della Mora, A., Ballatore, Z., & Berardi, R. (2018). Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: The state of the art and future prospects. *Current Oncology, 25*(2), 168–175. https://doi.org/10.3747/co.25.3735.

Pitman, A., Suleman, S., Hyde, N., & Hodgkiss, A. (2018). Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ, 361*, k1415-1421. https://doi.org/10.1136/bmj.k1415.

Player, L., Mackenzie, L., Willis, K., & Loh, S. Y. (2014). Women's experiences of cognitive changes or "chemobrain" following treatment for breast cancer: A role for occupational therapy? *Australian Occupational Therapy Journal, 61*(4), 230–240. https://doi.org/10.1111/1440-1630.12113.

Poll, E.-M., Kreitschmann-Andermahr, I., Langejuergen, Y., Stanzel, S., Gilsbach, J. M., Gressner, A., & Yagmur, E. (2007). Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clinica Chimica Acta, 382*(1-2), 15–19. https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.03.009.

Poortmans, P. (2013). Optimal approach in early breast cancer: Radiation therapy. *European Journal of Cancer Supplements, 11*(2), 27–36. https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.028.

Pössel, P., Adams, E., & Valentine, J. C. (2012). Depression as a risk factor for breast cancer: Investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Causes & Control, 23*(8), 1223–1229. https://doi.org/10.1007/s10552-012-0014-y.

Preston, D. L., Kitahara, C. M., Freedman, D. M., Sigurdson, A. J., Simon, S. L., Little, M. P., Cahoon, E. K., Rajaraman, P., Miller, J. S., Alexander, B. H., Doody, M. M., & Linet, M. S. (2016). Breast cancer risk and protracted low-to-moderate dose occupational radiation exposure in the US radiologic technologists cohort, 1983–2008. *British Journal of Cancer, 115*(9), 1105–1112. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.292.

Price, S., & Price, L. (2011). *Aromatherapy for health professionals* (4th ed.). Elsevier Churchill Livingstone.

Primožič, S., Tavčar, R., Avbelj, M., Dernovšek, M. Z., & Oblak, M. R. (2012). Specific cognitive abilities are associated with diabetes self-management behavior among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice, 95*(1), 48–54. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.09.004.

Pritchard, K. I., Shepherd, L. E., O'Malley, F. P., Andrulis, I. L., Tu, D., Bramwell, V. H., & Levine, M. N. (2006). HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine, 354*(20), 2103–2111. https://doi.org/10.1056/nejmoa054504.

Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 51*(3), 390–395. https://doi.org/10.1037/0022-006x.51.3.390.

Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer*, *42*(7), 846-863. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.026.

Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences, 61*(26), 2539–2549. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)01008-4.

Puigpinós-Riera, R., Graells-Sans, A., Serral, G., Continente, X., Bargalló, X., Domènech, M., Espinosa-Bravo, M., Grau, J., Macià, F., Manzanera, R., Pla, M., Quintana, M.J., Sala, M., & Vidal, E. (2018). Anxiety and depression in women with breast cancer: Social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort). *Cancer Epidemiology, 55*, 123–129. https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.06.002.

Pukkala, E., Kesminiene, A., Poliakov, S., Ryzhov, A., Drozdovitch, V., Kovgan, L., Kyyrönen, P., Malakhova, I. V., Gulak, L., & Cardis, E. (2006). Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *International Journal of Cancer, 119*(3), 651–658. https://doi.org/10.1002/ijc.21885.

Punglia, R. S., Schnitt, S. J., & Weeks, J. C. (2013). Treatment of ductal carcinoma in situ after excision: Would a prophylactic paradigm be more appropriate? *JNCI Journal of the National Cancer Institute, 105*(20), 1527–1533. https://doi.org/10.1093/jnci/djt256.

Radhakrishna, S., Agarwal, S., Parikh, P. M., Kaur, K., Panwar, S., Sharma, S., Dey, A., Saxena, K. K., Chandra, M., & Sud, S. (2018). Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian Journal of Cancer, 7*(2), 69-71. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_104_18.

Raghupathi, V., & Raghupathi, W. (2020). Healthcare expenditure and economic performance: Insights from the United States data. *Frontiers in Public Health, 8,* 156. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00156.

Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Powe, D. G., Green, A. R., Habashy, H., Grainge, M. J., Robertson, J. F. R., Blamey, R., Gee, J., Nicholson, R. I., Andrew H S Lee, A. H. S., & Ellis, I. O. (2008). Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. *European Journal of Cancer, 44*(1), 73–83. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.10.009.

Rao, R., & Androulakis, I. P. (2019). The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience. *Hormones and Behavior, 110*, 77–89. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.02.018.

Recht, A. (2011). Breast cancer: Stages I and II. In L. L. Gunderson & J. E. Tepper (Eds.), *Clinical radiation oncology* (3rd ed., pp.1321-1338). Elsevier Sanders.

Reese, J. B., Zimmaro, L. A., Lepore, S. J., Sorice, K. A., Handorf, E., Daly, M. B., Schover, L. R., Kashy, D., Westbrook, K., & Porter, L. S. (2020). Evaluating a couple-based intervention addressing sexual concerns for breast cancer survivors: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials, 21*(1), 173. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3975-2.

Reis-Filho, J., & Lakhani, S. (2008). Breast cancer special types: Why bother? *The Journal of Pathology, 216*(4), 394–398. https://doi.org/10.1002/path.2419.

Riba, M. B., Donovan, K. A., Andersen, B., Braun, I., Breitbart, W. S., Brewer, B. W., Buchmann, L. O., Clark, M. M., Collins, M., Corbett, C., Fleishman, S., Garcia, S., Greenberg, D. B., Handzo, G. F., Hoofring, L., Huang, C-H., Lally, R., Martin, S., McGuffey, L., & Darlow, S. D. (2019). Distress management, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *17*(10), 1229–1249. https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0048.

Richardson, C. G., & Ratner, P. A. (2005). Sense of coherence as a moderator of the effects of stressful life events on health. *Journal of Epidemiology & Community Health, 59*(11), 979–984. https://doi.org/10.1136/jech.2005.036756.

Richardson, E. M., Schüz, N., Sanderson, K., Scott, J. L., & Schüz, B. (2016). Illness representations, coping, and illness outcomes in people with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*, *26*(6), 724–737. https://doi.org/10.1002/pon.4213.

Rippy, E. E., Ainsworth, R., Sathananthan, D., Kollias, J., Bochner, M., & Whitfield, R. (2014). Influences on decision for mastectomy in patients eligible for breast conserving surgery. *The Breast, 23*(3), 273–278. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.12.009.

Ritte, R., Tikk, K., Lukanova, A., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Dossus, L., Fournier, A., Clavel-Chapelon, F., Grote, V., Boeing, H., Aleksandrova, K., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Palli, D., Berrino, F., Mattiello, A., Tumino, R., ... Kaaks, R. (2013). Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: A cohort study. *BMC Cancer, 13*(1), 584. https://doi:10.1186/1471-2407-13-584.

Rivera, D. R., Ganz, P. A., Weyrich, M. S., Bandos, H., & Melnikow, J. (2017). Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: A systematic review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 110*(2). https://doi.org/10.1093/jnci/djx140.

Roberts, S., Bonnici, D., Mackinnon, A., & Worcester, M. (2001). Psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) among female cardiac patient. *British Journal of Health Psychology, 6*(4)*,* 373-380. https://doi.org/10.1348/135910701169278.

Rodrigues, F. B., & Ferreira, J. J. (2020). Strategies to minimize placebo effects in research investigations. In N. P. Witek, C. G. Goetz, & G. T. Stebbins (Eds.), *International review of neurobiology. Placebo effects in neurologic disease* (Vol. 153, pp. 49-70). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.04.002.

Rohani, C., Abedi, H.-A., Sundberg, K., & Langius-Eklöf, A. (2015). Sense of coherence as a mediator of health-related quality of life dimensions in patients with breast cancer: A longitudinal study with prospective design. *Health and Quality of Life Outcomes, 13*(1), 195. https://doi.org/10.1186/s12955-015-0392-4.

Röhrl, K., Guren, M. G., Astrup, G. L., Småstuen, M. C., & Rustøen, T. (2020). High symptom burden is associated with impaired quality of life in colorectal cancer patients during chemotherapy: A prospective longitudinal study. *European Journal of Oncology Nursing, 44*, 101679. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.101679.

Roine, E., Blomqvist, C., Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Sintonen, H., & Saarto, T. (2016). Health-related quality of life in breast cancer patients after adjuvant treatments. *The Breast Journal, 22*(4), 473–475. https://doi.org/10.1111/tbj.12613.

Rojas, K., & Stuckey, A. (2016). Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *59*(4), 651–672. https://doi:10.1097/grf.0000000000000239.

Rolland, J. S. (1987). Chronic illness and the life cycle: A conceptual framework. *Family Process, 26*(2), 203–221. https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.1987.00203.x.

Rolland, J. S. (1988). Family systems and chronic illness: A typological model. *Journal of Psychotherapy & The Family, 3*(3), 143–168. https://doi.org/10.1300/j287v03n03_10.

Rolland, J. S. (2005). Cancer and the family: An integrative model. *Cancer, 104*(11), 2584–2595. https://doi.org/10.1002/cncr.21489.

Rolls, E. T. (2015). Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex*, *62*, 119-157. http://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.12.005.

Rosenberger, W. F., & Lachin, J. M. (2016). *Randomization in Clinical Trials. Theory and Practice* (2nd ed.). John Wiley & Sons, Inc.

Ross, S., Walker, A., & MacLeod, M. J. (2004). Patient compliance in hypertension: Role of illness perceptions and treatment beliefs. *Journal of Human Hypertension, 18*(9), 607–613. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001721.

Rottmann, N., Dalton, S. O., Christensen, J., Frederiksen, K., & Johansen, C. (2010). Self-efficacy, adjustment style and well-being in breast cancer patients: A longitudinal study. *Quality of Life Research, 19*(6), 827–836. https://doi.org/10.1007/s11136-010-9653-1.

Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., Crespi, C. M., Leedham, B., Desmond, K., Belin, T. R., & Ganz, P. A. (2009). Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: A randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Research and Treatment, 118*(1), 99–111. https://doi.org/10.1007/s10549-009-0398-x.

Roy, K., Iqbal, S., Gadag, V., & Bavington, B. (2020). Relationship between psychosocial factors and glucose control in patients with type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes, 44*(7), 636-642. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.01.005.

Roy, V., Ruel, S., Ivers, H., Savard, M-H., Gouin, J-P., Caplette-Gingras, A., Lemieux, J., Couture, F., & Savard, J. (2021). Stress-buffering effect of social support on immunity and infectious risk during chemotherapy for breast cancer. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *10*, 100186. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100186.

Royet, J. -P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O., & Gervais, R. (2000). Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: A positron emission tomography study. *The Journal of Neuroscience, 20*(20), 7752–7759. https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-20-07752.2000.

Rozema, H., Völlink, T., & Lechner, L. (2009). The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psycho-Oncology, 18*(8), 849–857. https://doi.org/10.1002/pon.1488.

Ruddy, K. J., Van Houten, H. K., Sangaralingham, L. R., Freedman, R. A., Thompson, C. A., Hashmi, S. K., Jemal, A., Haddad, T. C., Mougalian, S., Herrin, J., Gross, G., & Shah, N. (2017). Impact of treatment regimen on acute care use during and after adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 164*(3), 515–525. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4280-y.

Rudnik, A., Piotrowicz, G., Basińska, M. A., & Rashedi, V. (2019). The importance of cognitive flexibility and flexibility in coping with stress for the quality of life in inflammatory bowel disease patients during biological therapy. A preliminary report. *Gastroenterology Review*, *14*(2), 121–128. https://doi.org/10.5114/pg.2018.81081.

Russo, J. (2016). The windows of susceptibility to breast cancer. In J. Russo (Ed.), *The Pathobiology of Breast Cancer* (pp. 1-20). Springer International Publishing.

Rust, C. F., Davis, C., & Moore, M. R. (2015). Medication adherence skills training for African-American breast cancer survivors: The effects on health literacy, medication adherence, and self-efficacy. *Social Work in Health Care, 54*(1), 33–46. https://doi.org/10.1080/00981389.2014.964447.

Rustøen, T., Cooper, B. A., & Miaskowski, C. (2010). The importance of hope as a mediator of psychological distress and life satisfaction in a community sample of cancer patients. *Cancer Nursing, 33*(4), 258–267. https://doi.org/10.1097/ncc.0b013e3181d6fb61.

Rutherford, C., Mercieca-Bebber, R., Tait, M., Mileshkin, L., & King, M. T. (2019). Quality of life in women with cervical cancer. In S. A. Farghaly (Ed.), *Uterine cervical cancer. Clinical and therapeutic perspectives* (pp. 267-289). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02701-8_15.

Rymarczyk, K., Turbacz, A., Strus, W., & Cieciuch, J. (2020). Type c personality: Conceptual refinement and preliminary operationalization. *Frontiers in Psychology*, *11*, 552740. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.552740.

Salgado, T. M., Davis, E. J., Farris, K. B., Fawaz, S., Batra, P., & Henry, N. L. (2017). Identifying socio-demographic and clinical characteristics associated with medication beliefs about aromatase inhibitors among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 163*(2), 311–319. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4177-9.

Salihah, N., Mazlan, N., & Lua, P. L. (2016). The effectiveness of inhaled ginger essential oil in improving dietary intake in breast-cancer patients experiencing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Focus on Alternative and Complementary Therapies, 21*(1), 8–16. https://doi.org/10.1111/fct.12236.

Salim, S. (2014). Oxidative stress and psychological disorders. *Current Neuropharmacology, 12*(2), 140–147. https://doi.org/10.2174/1570159x11666131120230309.

Sanaei, H., Hossini, S. A., & Jamshidifar, Z. (2014). Effectiveness of mindfulness training on self-efficacy of patients infected by breast cancer. *Procedia - Social and Behavioral Sciences, 159*, 426–429. https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.12.400.

Sanchez, L., Fernandez, N., Calle, A. P., Ladera, V., Casado, I., & Sahagun, A. M. (2019). Long-term treatment for emotional distress in women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing, 42*, 126–133. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.09.002.

Sánchez-Muñoz, A., Pérez-Ruiz, E., Jiménez, B., Ribelles, N., Márquez, A., García-Ríos, I., & Alba Conejo, E. (2009). Targeted therapy of metastatic breast cancer. *Clinical and Translational Oncology, 11*(10), 643–650. https://doi.org/10.1007/s12094-009-0419-6.

Sánchez-Vidaña, D. I., Ngai, S. P.-C., He, W., Chow, J. K.-W., Lau, B. W.-M., & Tsang, H. W.-H. (2017). The effectiveness of aromatherapy for depressive symptoms: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017,* 1–21. https://doi.org/10.1155/2017/5869315.

Sardanelli, F., Aase, H. S., Álvarez, M., Azavedo, E., Baarslag, H. J., Balleyguier, C., Baltzer, P. A., Beslagic, V., Bick, U., Bogdanovic-Stojanovic, D., Briediene, R., Brkljacic, B., Herrero, J. C., Colin, C., Cornford, E., Danes, J., de Geer, G., Esen, G., Evans, A., ... Bogdanovic-Stojanovic, D. (2016). Position

paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *European Radiology, 27*(7), 2737–2743. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4612-z.

Sardanelli, F., Podo, F., D'Agnolo, G., Verdecchia, A., Santaquilani, M., Musumeci, R., Trecate, G., Manoukian, S., Morassut, S., de Giacomi, C., Federico, M., Cortesi, L., Corcione, S., Cirillo, S., Cilotti, A., Di Maggio, C., Fausto, A., Preda, L., Zuiani, C., … Del Maschio, A. (2007). Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): Interim results. *Radiology*, *242*(3), 698–715. https://doi.org/10.1148/radiol.2423051965.

Sastre-Garau, X., Jouve, M., Asselain, B., Vincent-Salomon, A., Beuzeboc, P., Dorval, T., Durand, J.C., Fourquet, A., & Pouillart, P. (1996). Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer, 77*(1), 113–120. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19960101)77:1<113::aid-cncr19>3.0.co;2-8.

Savvidis, C., & Koutsilieris, M. (2012). Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Molecular Medicine, 18*(1), 1249-60. https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00077.

Schagen, S. B., Das, E., & Vermeulen, I. (2012). Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psycho-Oncology, 21*(10), 1132–1135. https://doi.org/10.1002/pon.2011.

Schell, L. K., Monsef, I., Wöckel, A., & Skoetz, N. (2019). Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.cd011518.pub2.

Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C., & Smith, A. (2011). Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: An FMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience, 5*, 112. https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00122.

Schilder, C. M., Seynaeve, C., Beex, L. V., Boogerd, W., Linn, S. C., & Gundy, C. M. (2010). Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: Results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of Clinical Oncology, 28*(8), 1294–1300. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3553.

Schmidt, M. E., Semik, J., Habermann, N., Wiskemann, J., Ulrich, C. M., & Steindorf, K. (2016). Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain, Behavior, and Immunity, 52*, 98–105. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.005.

Schmidt, M. E., Wiskemann, J., & Steindorf, K. (2018). Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Quality of Life Research, 27*(8), 2077–2086. https://doi.org/10.1007/s11136-018-1866-8.

Schmidt, M. E., Wiskemann, J., Armbrust, P., Schneeweiss, A., Ulrich, C. M., & Steindorf, K. (2015). Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *International Journal of Cancer, 137*(2), 471–480. https://doi.org/10.1002/ijc.29383.

Schneider, A., Kotronoulas, G., Papadopoulou, C., McCann, L., Miller, M., McBride, J., Polly, Z., Bettles, S., Whitehouse, A., Kearney, N., & Maguire, R. (2016). Trajectories and predictors of state and trait anxiety in patients receiving chemotherapy for breast and colorectal cancer: Results from a longitudinal study. *European Journal of Oncology Nursing, 24*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2016.07.001.

Schneider, R. (2016). There is something in the air: Testing the efficacy of a new olfactory stress relief method (AromaStick®). *Stress and Health, 32*(4), 411–426. https://doi.org/10.1002/smi.2636.

Schneider, R., Singer, N., & Singer, T. (2018). Medical aromatherapy revisited—Basic mechanisms, critique, and a new development. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *34*(1), e2683. https://doi.org/10.1002/hup.2683

Schoemaker, M. J., Jones, M. E., Wright, L. B., Griffin, J., McFadden, E., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2016). Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: A cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Research, 18*(1), 72. https://doi.org/10.1186/s13058-016-0733-1.

Schoormans, D., Czene, K., Hall, P., & Brandberg, Y. (2015). The impact of co-morbidity on health-related quality of life in breast cancer survivors and controls. *Acta Oncologica, 54*(5), 727–734. https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.998277.

Schou-Bredal, I., & Faye-Schjøll, H. H. (2019). Pessimism predicts anxiety and depression in breast cancer survivors. A five-year follow-up study. *Psycho-Oncology*, *28*(6), 1314-1320. https://doi.org/10.1002/pon.5084.

Schreier, A. M., & Williams, S. A. (2004). Anxiety and quality of life of women who receive radiation or chemotherapy for breast cancer. *Oncology Nursing Forum, 31*(1), 127–130. https://doi.org/10.1188/04.onf.127-130.

Schubart, J. R., Emerich, M., Farnan, M., Stanley Smith, J., Kauffman, G. L., & Kass, R. B. (2014). Screening for psychological distress in surgical breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology, 21*(10), 3348–3353. https://doi.org/10.1245/s10434-014-3919-8.

Schultheiss, O. C., & Stanton, S. J. (2009). Assessment of salivary hormones. In E. Harmon-Jones & J. S. Beer (Eds.), *Methods in social neuroscience* (pp.17-44). Guilford Press.

Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ, 340*, c332. https://doi.org/10.1136/bmj.c332.

Schwarzer, R. (1992). Self-efficacy in the adoption and maintenance of health behaviors: Theoretical approaches and a new model. In R. Schwarzer (Ed.), *Self-efficacy: Thought control of action* (pp. 217-242). Hemisphere.

Secginli, S., & Nahcivan, N. O. (2006). Factors associated with breast cancer screening behaviours in a sample of Turkish women: A questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies, 43*(2), 161–171. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2005.02.004.

Seligman, M. & Csikszentmihalyi, M. (2000). Positive psychology: An introduction. *American Psychologist*, *55*(1), 5-14. https://doi.org/10.1037//0003-066x.55.1.5.

Selvi, R. (2015a). Axillary ultrasound. In R. Selvi (Ed.), *Breast Diseases: Imaging and Clinical Management* (pp.127-134). Springer. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2077-0_14.

Selvi, R. (2015b). Invasive lobular carcinoma. In R. Selvi (Ed.), *Breast Diseases. Imaging and Clinical Management* (pp.281-286). Springer. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2077-0_32.

Selye, H. (1976). Stress without distress. In G. Serban (Ed.), *Psychopathology of human adaptation* (pp.137–146). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2238-2_9.

Sephton, S. E., Sapolsky, R. M., Kraemer, H. C., & Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*, *92*(12), 994-1000. https://doi.org/10.1093/jnci/92.12.994.

Sephton, S., & Spiegel, D. (2003). Circadian disruption in cancer: A neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain, Behavior, and Immunity*, *17*(5), 321-328. https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00078-3.

Serpentini, S., Del Bianco, P., Chirico, A., Merluzzi, T. V., Martino, R., Lucidi, F., De Salvo, G. L., Trentin, L., & Capovilla, E. (2019). Self-efficacy for coping: Utility of the Cancer Behavior Inventory (Italian) for use in palliative care. *BMC Palliative Care*, *18*(1), 34. https://doi.org/10.1186/s12904-019-0420-y.

Shao, N., Wang, S., Yao, C., Xu, X., Zhang, Y., Zhang, Y., & Lin, Y. (2012). Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials. *The Breast, 21*(3), 389–393. https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.03.011.

Shapiro, S. L., Carlson, L. E., Astin, J. A., & Freedman, B. (2006). Mechanisms of mindfulness. *Journal of Clinical Psychology, 62*(3), 373–386. https://doi.org/10.1002/jclp.20237.

Shelby, R. A., Edmond, S. N., Wren, A. A., Keefe, F. J., Peppercorn, J. M., Marcom, P. K., Blackwell, K. L., & Kimmick, G. G. (2014). Self-efficacy for coping with symptoms moderates the relationship between physical symptoms and well-being in breast cancer survivors taking adjuvant endocrine therapy. *Supportive Care in Cancer, 22*(10), 2851–2859. https://doi.org/10.1007/s00520-014-2269-1.

Shetty, M. K. (2013). Screening and early diagnosis of breast cancer: Proven methodology and an optimized strategy for developing countries. In M. K. Shetty (Ed.), *Breast and gynecological cancers: An integrated approach for screening and early diagnosis in developing countries* (pp. 57-82). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1876-4_4.

Shim, E.-J., Lee, J. W., & Min, Y. H. (2017). Does depression decrease the moderating effect of self-efficacy in the relationship between illness perception and fear of progression in breast cancer? *Psycho-Oncology, 27*(2), 539–547. https://doi.org/10.1002/pon.4532.

Shiyanbola, O. O., Unni, E., Huang, Y.-M., & Lanier, C. (2018). The association of health literacy with illness perceptions, medication beliefs, and medication adherence among individuals with type 2 diabetes. *Research in Social and Administrative Pharmacy, 14*(9), 824–830. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.12.005.

Silverman, M. N., Heim, C. M., Nater, U. M., Marques, A. H., & Sternberg, E. M. (2010). Neuroendocrine and immune contributors to fatigue. *PM&R*, *2*(5), 338-346. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.04.008.

Simbrich, A., Wellmann, I., Heidrich, J., Heidinger, O., & Hense, H. W. (2016). Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiology*, *44*, 44-51. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.006.

Simmen, D., Briner, H. R., & Hess, K. (1999). Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten [Screening of olfaction with smell diskettes]. *Laryngo-rhino-otologie*, *78*(3), 125-130. https://doi.org/10.1055/s-2007-996844.

Singer, S., Blettner, M., Kreienberg, R., Janni, W., Wöckel, A., Kühn, T., Felberbaum, R., Flock, F., Schwentner, L., & for the BRENDA II study group (2015). Breast cancer patients' fear of treatment: Results from the multicenter longitudinal study BRENDA II. *Breast Care, 10*(2), 95–100. https://doi.org/10.1159/000381933.

Skandalakis J. (2009). Embryology and anatomy of the breast. In M. Shiffman (Ed.), *Breast augmentation* (pp.3-24). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2_1.

Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., Mackey, J., Glaspy, J., Chan, A., Pawlicki, M., Pinter, T., Valero, V., Liu, M-C., Sauter, G., von Minckwitz, G., Visco, F., Bee, V., Buyse, M., Bendahmane, B., ... Crown, J. (2011). Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine, 365*(14), 1273–1283. https://doi.org/10.1056/nejmoa0910383.

Słowik, A. J., Jabłoński, M. J., Michałowska-Kaczmarczyk, A. M., & Jach, R (2017). Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. *Psychiatria Polska*, *51*(5), 871–888. https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/63787.

Smith, A. B., Selby, P. J., Velikova, G., & Stark, D. (2002). Factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale from the large cancer population. *Psychology and Psychoterapy, 75*(2), 165-177. https://doi.org/10.1348/147608302169625.

Smith, C. A., & Wallston, K. A. (1992). Adaptation in patients with chronic rheumatoid arthritis: Application of a general model. *Health Psychology, 11*(3), 151–162. https://doi.org/10.1037/0278-6133.11.3.151.

Smith, N. G., Hart, T. A., Moody, C., Willis, A. C., Andersen, M. F., Blais, M., & Adam, B. (2016). Project PRIDE: A cognitive-behavioral group intervention to reduce HIV risk behaviors among HIV-negative young gay and bisexual men. *Cognitive and Behavioral Practice, 23*(3), 398–411. https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2015.08.006.

Snoek, F. J., Bremmer, M. A., & Hermanns, N. (2015). Constructs of depression and distress in diabetes: Time for an appraisal. *The Lancet Diabetes & Endocrinology, 3*(6), 450–460. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00135-7.

So, W. K. W., Marsh, G., Ling, W. M., Leung, F. Y., Lo, J. C. K., Yeung, M., & Li, G. K. H. (2010). Anxiety, depression and quality of life among Chinese breast cancer patients during adjuvant therapy. *European Journal of Oncology Nursing, 14*(1), 17–22. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.07.005.

So, W. K. W., Marsh, G., Ling, W. M., Leung, F. Y., Lo, J. C. K., Yeung, M., & Li, G. K. H. (2009). The symptom cluster of fatigue, pain, anxiety, and depression and the effect on the quality of life of women receiving treatment for breast cancer: A multicenter study. *Oncology Nursing Forum, 36*(4), 205–214. https://doi.org/10.1188/09.ONF.E205-E214.

Sokol, R. L., Ennett, S. T., Gottfredson, N. C., Shanahan, M. E., Poti, J. M., Halpern, C. T., & Fisher, E. B. (2019). Child maltreatment and body mass index over time: The roles of social support and stress responses. Children and Youth Services Review, 100, 214–220. https://doi:10.1016/j.childyouth.2019.03.006.

Soones, T. N., Lin, J. L., Wolf, M. S., O'Conor, R., Martynenko, M., Wisnivesky, J. P., & Federman, A. D. (2017). Pathways linking health literacy, health beliefs, and cognition to medication adherence in older adults with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 139*(3), 804–809. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.043.

Sorensen, E. P., Sarnak, M. J., Tighiouart, H., Scott, T., Giang, L. M., Kirkpatrick, B., Kristina, L., & Weiner, D. E. (2012). The kidney disease quality of life cognitive function subscale and cognitive performance in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases, 60*(3), 417–426. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.029.

Soto-Vásquez, M. R., & Alvarado-García, P. A. A. (2017). Aromatherapy with two essential oils from Satureja genre and mindfulness meditation to reduce anxiety in humans. *Journal of Traditional and Complementary Medicine, 7*(1), 121–125. https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.06.003.

Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, 128*(1), 18–23. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007.

Sousa, H., Almeida, S., Bessa, J., & Pereira, M. G. (2020). The developmental trajectory of cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients: A systematic review of longitudinal neuroimaging studies. *Neuropsychology Review*, *30*, 287–309. https://doi.org/10.1007/s11065-020-09441-9.

Sprangers, M. A., & Schwartz, C. E. (1999). Integrating response shift into health-related quality of life research: A theoretical model. *Social Science & Medicine, 48*(11), 1507–1515. https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00045-3.

Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H. C., Hopwood, P., Cull, A., & Aaronson, N. K. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-specific Quality-of-life Questionnaire Module: First

results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology*, *14*(10), 2756–2768. https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.10.2756.

Spring, L. M., Gupta, A., Reynolds, K. L., Gadd, M. A., Ellisen, L. W., Isakoff, S. J., Moy, B., & Bardia, A. (2016). Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor–positive breast cancer. *JAMA Oncology, 2*(11), 1477. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897.

Stafford, L., Judd, F., Gibson, P., Komiti, A., Mann, G. B., & Quinn, M. (2015). Anxiety and depression symptoms in the 2 years following diagnosis of breast or gynaecologic cancer: Prevalence, course and determinants of outcome. *Supportive Care in Cancer, 23*(8), 2215–2224. https://doi.org/10.1007/s00520-014-2571-y.

Stagl, J. M., Bouchard, L. C., Lechner, S. C., Blomberg, B. B., Gudenkauf, L. M., Jutagir, D. R., Glück, S., Derhagopian, R. P., Carver, C. S., & Antoni, M. H. (2015). Long-term psychological benefits of cognitive-behavioral stress management for women with breast cancer: 11-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cancer, 121*(11), 1873–1881. https://doi.org/10.1002/cncr.29076.

Steimer, T. (2002). The biology of fear-and anxiety-related behaviors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *4*(3), 231. https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.3/tsteimer.

Stone, A. A., Schwartz, J. E., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D., & Grossman, S. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: A replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology, 26*(3), 295–306. https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00057-3.

Stringer, J., & Donald, G. (2011). Aromasticks in cancer care: An innovation not to be Sniffed at. *Complementary Therapies in Clinical Practice, 17*(2), 116–121. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2010.06.002.

Stringer, J., Swindell, R., & Dennis, M. (2008). Massage in patients undergoing intensive chemotherapy reduces serum cortisol and prolactin. *Psycho-Oncology, 17*(10), 1024–1031. https://doi.org/10.1002/pon.1331.

Subbiah, I. M., & Gonzalez-Angulo, A. M. (2014). Advances and future directions in the targeting of HER2-positive breast cancer: Implications for the future. *Current Treatment Options in Oncology*, *15*(1), 41–54. https://doi.org/10.1007/s11864-013-0262-4.

Sultan, A., Choudhary, V., & Parganiha, A. (2017). Worsening of rest-activity circadian rhythm and quality of life in female breast cancer patients along progression of chemotherapy cycles. *Chronobiology International, 34*(5), 609–623. https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1286501.

Sun, L., Legood, R., dos-Santos-Silva, I., Gaiha, S. M., & Sadique, Z. (2018). Global treatment costs of breast cancer by stage: A systematic review. *PLOS ONE, 13*(11), e0207993. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207993.

Sun, S. X., Bostanci, Z., Kass, R. B., Mancino, A. T., Rosenbloom, A. L., Klimberg, V. S., & Bland, K. I. (2018). Breast physiology. In K. I. Bland, E. M. Copeland, V. S. Klimberg, & W. J. Gradishar (Eds.), *The breast. comprehensive management of benign and malignant diseases* (5th ed., pp. 159-213). Elsevier.

Svensk, A.-C., Öster, I., Thyme, K. E., Magnusson, E., Sjödin, M., Eisemann, M., Aström, S., & Lindh, J. (2009). Art therapy improves experienced quality of life among women undergoing treatment for breast cancer: A randomized controlled study. *European Journal of Cancer Care, 18*(1), 69–77. https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00952.x.

Szostakowska, M., Trębińska-Stryjewska, A., Grzybowska, E. A., & Fabisiewicz, A. (2018). Resistance to endocrine therapy in breast cancer: Molecular mechanisms and future goals. *Breast Cancer Research and Treatment, 173*(3), 489–497. https://doi.org/10.1007/s10549-018-5023-4.

Tabár, L., Vitak, B., Chen, T. H.-H., Yen, A. M.-F., Cohen, A., Tot, T., Chiu, S. Y-H., Chen, S. L-S., Fann, J. C-Y., Rosell, J., Fohlin, H., Smith, R. A., & Duffy, S. W. (2011). Swedish two-county trial: Impact of

mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology, 260*(3), 658–663. https://doi.org/10.1148/radiol.11110469.

Tafet, G. E., Idoyaga-Vargas, V. P., Abulafia, D. P., & Calandria, J. M. (2001). Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *1*(4), 388-93. https://doi.org/10.3758/CABN.1.4.388.

Tamaki, K., Fukuyama, A. K., Terukina, S., Kamada, Y., Uehara, K., Arakaki, M., Yamashiro, K., Miyashita, M., Ishida, T., McNamara, K. M., Ohuchi, N., Tamaki, N., & Sasano, H. (2017). Randomized trial of aromatherapy versus conventional care for breast cancer patients during perioperative periods. *Breast Cancer Research and Treatment, 162*(3), 523–531. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4134-7.

Tang, Y., Fu, F., Gao, H., Shen, L., Chi, I., & Bai, Z. (2018). Art therapy for anxiety, depression, and fatigue in females with breast cancer: A systematic review. *Journal of Psychosocial Oncology*, *37*(1), 79–95. https://doi.org/10.1080/07347332.2018.1506855.

Tao, J. J., Visvanathan, K., & Wolff, A. C. (2015). Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast, 24*(Suppl. 2), S149–S153. https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.035.

Tariman, J. D., Berry, D. L., Cochrane, B., Doorenbos, A., & Schepp, K. G. (2012). Physician, patient, and contextual factors affecting treatment decisions in older adults with cancer and models of decision making: A literature review. *Oncology Nursing Forum, 39,* 70–83. https://doi.org/10.1188/12.ONF.E70-E83.

Tariq, S., Wani, S., Rasool, W., Bhat, M. A., Prabhakar, A., Shalla, A. H., & Rather, M. A. (2019). A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. *Microbial Pathogenesis*, *134*, 103580. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103580

Tavakoli Ardakani, M., Ghassemi, S., Mehdizadeh, M., Mojab, F., Salamzadeh, J., Ghassemi, S., & Hajifathali, A. (2016). Evaluating the effect of matricaria recutita and mentha piperita herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine, 29*, 29–34. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.08.001.

Teixeira, R. J., Machado, J. C., Faria, S., Remondes-Costa, S., Brandão, T., Branco, M., Moreira, S., & Pereira, M. G. (2020). Brief emotional screening in oncology: Specificity and sensitivity of the emotion thermometers in the Portuguese cancer population. *Palliative and Supportive Care, 18*(1), 39-46. https://doi.org/10.1017/s1478951519000208.

Telch, C. F., & Telch, M. J. (1986). Group coping skills instruction and supportive group therapy for cancer patients: A comparison of strategies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 54*(6), 802–808. https://doi.org/10.1037/0022-006x.54.6.802.

Tell, D., Mathews, H. L., Janusek, L. W. (2014). Day-to-day dynamics of associations between sleep, napping, fatigue and the cortisol diurnal rhythm in women diagnosed with breast cancer. *Psychosomatic Medicine, 76*(7), 519–528. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000097.

Thieme, M., Einenkel, J., Zenger, M., & Hinz, A. (2017). Optimism, pessimism and self-efficacy in female cancer patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology, 47*(9), 849–855. https://doi.org/10.1093/jjco/hyx079.

Thompson, A. M., & Moulder-Thompson, S. L. (2012). Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Annals of Oncology, 23*(10), 231–236. https://doi.org/10.1093/annonc/mds324.

Thornton, L. M., Andersen, B. L., & Carson, W. E. (2008). Immune, endocrine, and behavioral precursors to breast cancer recurrence: A case-control analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy, 57*(10), 1471–1481. https://doi.org/10.1007/s00262-008-0485-6.

Tisserand, R., & Young, R. (2014). *Essential oil safety: A guide for health care professionals. Churchill Livingston.*

Todorov, N., Sherman, K. A., & Kilby, C. J. (2019). Self-compassion and hope in the context of body image disturbance and distress in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology, 28*(10), 2025-2032. https://doi.org/10.1002/pon.5187.

Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(2), 203-214. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8.

Torrisi, R., Bagnardi, V., Pruneri, G., Ghisini, R., Bottiglieri, L., Magni, E., Veronesi, P., D'Alessandro, C., Luini, A., Dellapasqua, S., Viale, G., Goldhirsch, A., & Colleoni, M. (2007). Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *British Journal of Cancer, 97*(6), 802–808. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603947.

Touhara, K., & Vosshall, L. B. (2009). Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors. *Annual Review of Physiology, 71*(1), 307–332. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163209.

Touitou, Y., Bogdan, A., Lévi, F., Benavides, M., & Auzéby, A. (1996). Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: Relationships with tumour marker antigens. *British Journal of Cancer, 74*(8), 1248–1252. https://doi.org/10.1038/bjc.1996.524.

Tranvåg, E. J., Norheim, O. F., & Ottersen, T. (2018). Clinical decision making in cancer care: A review of current and future roles of patient age. *BMC Cancer, 18*(1), 546. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4456-9.

Treanor, C. J., Li, J., & Donnelly, M. (2017). Cognitive impairment among prostate cancer patients: An overview of reviews. *European Journal of Cancer Care, 26*(6), e12642. https://doi.org/10.1111/ecc.12642.

Treanor, C. J., McMenamin, U. C., O'Neill, R. F., Cardwell, C. R., Clarke, M. J., Cantwell, M., & Donnelly, M. (2016). Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* https://doi.org/10.1002/14651858.cd011325.pub2

Triberti, S., Savioni, L., Sebri, V., & Pravettoni, G. (2019). eHealth for improving quality of life in breast cancer patients: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews, 74*, 1-14. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.003.

Tsai, H.-Y., Kuo, R. N.-C., & Chung, K. (2017). Quality of life of breast cancer survivors following breast-conserving therapy versus mastectomy: A multicenter study in Taiwan. *Japanese Journal of Clinical Oncology, 47*(10), 909–918. https://doi.org/10.1093/jjco/hyx099.

Tsang, H. W. H., Lo, S. C. L., Chan, C. C. H., Ho, T. Y. C., Fung, K. M. T., Chan, A. H. L., & Au, D. W. H. (2013). Neurophysiological and behavioural effects of lavender oil in rats with experimentally induced anxiety. *Flavour and Fragrance Journal, 28*(3), 168–173. https://doi.org/10.1002/ffj.3148.

Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(4), 865-871. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4.

Tulsky, D. S., Ivnik, R. J., Price, L. R., & Wilkins, C. (2003). *Assessment of cognitive functioning with the WAIS-III and WMS-III: Development of a six-factor model.* In D. S. Tulsky, D. H. Saklofske, G. J. Chelune, R. K. Heaton, R. J. Ivnik, R. Bornstein, A. Prifitera, & M. F. Ledbetter (Eds.), *Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-III* (p. 147–179). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-012703570-3/50009-2

Turner-Cobb, J. M., Sephton, S. E., Koopman, C., Blake-Mortimer, J., & Spiegel, D. (2000). Social support and salivary cortisol in women with metastatic breast cancer. *Psychosomatic Medicine, 62*(3), 337–345. https://doi.org/10.1097/00006842-200005000-00007.

Tuzlali, S. (2018). Pathology of breast cancer. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Diagnosis and pathology* (2nd ed., Vol. 1, pp. 201-220). Springer Nature.

Tuzlali, S., & Yavuz, E. (2018). Prognostic and predictive factors. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Diagnosis and pathology* (2nd ed., Vol. 1, pp. 163-172). Springer Nature.

Urrutia, I., Aguirre, U., Pascual, S., Esteban, C., Ballaz, A., Arrizubieta, I., & Larrea, I. (2012). Impact of anxiety and depression on disease control and quality of life in asthma patients. *Journal of Asthma, 49*(2), 201–208. https://doi.org/10.3109/02770903.2011.654022.

Vahdaninia, M., Omidvari, S., & Montazeri, A. (2010). What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 45*(3), 355–361. https://doi.org/10.1007/s00127-009-0068-7.

Valentine, A. D. (2015). Anxiety disorders. In J. C. Holland, M. Golant, D. B. Greenberg, M. K. Hughes, J. A. Levenson, M. J. Loscalzo, & W. F. Pirl (Eds.), *Psycho-oncology: A quick reference on the psychosocial dimensions of cancer symptom management* (2nd ed., pp. 45-52). Oxford University Press.

van Belle, T. L., Coppieters, K. T., & Von Herrath, M. G. (2011). Type 1 diabetes: Etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews, 91*(1), 79–118. https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010.

van Broekhoven, M. E. C. L., de Rooij, B. H., Pijnenborg, J. M. A., Vos, M. C., Boll, D., Kruitwagen, R. F. P. M., van de Poll-Franse, L.V., & Ezendam, N. P. M. (2017). Illness perceptions and changes in lifestyle following a gynecological cancer diagnosis: A longitudinal analysis. *Gynecologic Oncology, 145*(2), 310–318. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.037.

van der Goes, M. C., Bossema, E. R., Hartkamp, A., Godaert, G. L. R., Jacobs, J. W. G., Kruize, A.A., Derksen, R., Bijlsma, J., & Geenen, R. (2011). Cortisol during the day in patients with systemic lupus erythematosus or primary sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology, 38*(2), 285–288. https://doi.org/10.3899/jrheum.100572.

van der Pompe, G., Antoni, M. H., & Heijnen, C. J. (1996). Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. *Psychoneuroendocrinology, 21*(4), 361–374. https://doi.org/10.1016/0306-4530(96)00009-1.

Van Der Pompe, G., Antoni, M. H., Mulder, C. L., Heijnen, C., Goodkin, K., De Graeff, A., Garssen, B., & De Vries, M. J. (1994). Psychoneuroimmunology and the course of breast cancer: An overview the impact of psychosocial factors on progression of breast cancer through immune and endocrine mechanisms. *Psycho-Oncology*, *3*(4), 271-288. https://doi.org/10.1002/pon.2960030404.

Van Londen, G. J., Beckjord, E. B., Dew, M. A., Cooper, K. L., Davidson, N. E., Bovbjerg, D. H., Donovan, H. S., Thursto, R. C., Morse, J. Q., Nutt, S., & Rechis, R. (2014). Associations between adjuvant endocrine therapy and onset of physical and emotional concerns among breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer, 22*(4), 937–945. https://doi.org/10.1007/s00520-013-2041-y.

van Rossum, E. F., Manenschijn, L., & Feelders, R. A. (2012). Measuring cortisol levels in hair: Potential clinical applications in Cushing's syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 7*(2), 123–125. https://doi.org/10.1586/eem.11.95.

Van't Veer, L. J., Dai, H., van de Vijver, M. J., He, Y. D., Hart, A. A. M., Mao, M., Peterse, H. L., van der Kooy, K., Marton, M. J., Witteveen, A. T., Schreiber, G. J., Kerkhoven, R. M., Roberts, C., Linsley, P. S., Bernards, R., & Friend, S. H. (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature, 415*(6871), 530–536. https://doi.org/10.1038/415530a.

Vance, D. E., Frank, J. S., Bail, J., Triebel, K. L., Niccolai, L. M., Gerstenecker, A., & Meneses, K. (2017). Interventions for cognitive deficits in breast cancer survivors treated with chemotherapy. *Cancer Nursing, 40*(1), 11–27. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000349.

Vandierendonck, A., Liefooghe, B., & Verbruggen, F. (2010). Task switching: Interplay of reconfiguration and interference control. *Psychological Bulletin, 136*(4), 601–626. https://doi.org/10.1037/a0019791.

Vardy, J. L., Dhillon, H. M., Pond, G. R., Rourke, S. B., Bekele, T., Renton, C., Dodd, A., Zhang, H., Beale, P., Clarke, S., & Tannock, I. F. (2015). Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: A prospective, longitudinal, controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(34), 4085–4092. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0905.

Vardy, J., Dhillon, H. M., Pond, G. R., Rourke, S. B., Bekele, T., Renton, C., Dodd, A., Zhang, H., Beale, P., Clarke, S., & Tannock, I. F. (2014). Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer. *Annals of Oncology, 25*(12), 2404–2412. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu448.

Vasconcelos, I., Hussainzada, A., Berger, S., Fietze, E., Linke, J., Siedentopf, F., & Schoenegg, W. (2016). The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast, 29*, 181–185. https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.07.016.

Vase, L., Riley, J. L., & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain, 99*(3), 443–452. https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00205-1.

Vickers, A. J. (2006). How to randomize. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, *4*(4), 194–198.

Villemure, C., Slotnick, B. M., & Bushnell, C. M. (2003). Effects of odors on pain perception: Deciphering the roles of emotion and attention. *Pain, 106*(1), 101–108. https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00297-5.

Virnig, B. A., Tuttle, T. M., Shamliyan, T., & Kane, R. L. (2010). Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *JNCI Journal of the National Cancer Institute, 102*(3), 170–178. https://doi.org/10.1093/jnci/djp482.

Vitali, M., Ripamonti, C. I., Roila, F., Proto, C., Signorelli, D., Imbimbo, M., Corrao, G., Brissa, A., Rosaria, G., de Braud, F., Garassino, M.C., & Lo Russo, G. (2017). Cognitive impairment and chemotherapy: A brief overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *118*, 7–14. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.001.

Vitek, L., Rosenzweig, M. Q., & Stollings, S. (2007). Distress in patients with cancer: Definition, assessment, and suggested interventions. *Clinical Journal of Oncology Nursing, 11*(3), 413–418. https://doi.org/10.1188/07.cjon.413-418.

Vodermaier, A., & Linden, W. (2019). Social support buffers against anxiety and depressive symptoms in patients with cancer only if support is wanted: A large sample replication. *Supportive Care in Cancer*, *27*, 2345–2347. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04737-w.

Von Ah, D., Carpenter, J. S., Saykin, A., Monahan, P., Wu, J., Yu, M., Rebok, G., Ball, K., Schneider, B., Weaver, M., Tallman, E., & Unverzagt, F. (2012). Advanced cognitive training for breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment, 135*(3), 799–809. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2210-6.

Von Ah, D., Habermann, B., Carpenter, J. S., & Schneider, B. L. (2013). Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing, 17*(2), 236–241. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.06.002.

Vos, P. J., Visser, A. P., Garssen, B., Duivenvoorden, H. J., & de Haes, H. C. J. M. (2006). Effects of delayed psychosocial interventions versus early psychosocial interventions for women with early stage breast cancer. *Patient Education and Counseling, 60(*2), 212–219. https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.01.006.

Vourtsis, A., & Berg, W. A. (2019). Breast density implications and supplemental screening. *European Radiology, 29*(4), 1762-1777. https://doi.org/10.1007/s00330-018-5668-8.

Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., DeRijk, R. H., van Dyck, R., Smit, J. H., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. (2013). Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1494-1502. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.017.

Vries, J., Steeg, A. F., & Roukema, J. A. (2009). Trait anxiety determines depressive symptoms and fatigue in women with an abnormality in the breast. *British Journal of Health Psychology, 14*(1), 143–157. https://doi.org/10.1348/135910708x310200.

Walach, H., & Loughlin, M. (2018). Patients and agents – or why we need a different narrative: A philosophical analysis. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine, 13*(1), 13. https://doi.org/10.1186/s13010-018-0068-x.

Walker, L. O., & Avant, K. C. (2005). *Strategies for theory construction in Nursing*. Pearson.

Wan, B. K. F., Cheung, W. H. K., Ball, P. A., Jackson, D. M., & Maynard, G. J. (2017). Beliefs about medicines among Hong Kong hospital outpatients. *International Journal of Pharmacy Practice, 25*(6), 447–453. https://doi.org/10.1111/ijpp.12353.

Wang, X., Wang, N., Zhong, L., Wang, S., Zheng, Y., Yang, B., Zhang, J., Lin, Y., & Wang, Z. (2020). Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular Psychiatry*, *25*(12), 3186–3197. https://doi.org/10.1038/s41380-020-00865-6.

Wang, Y.-H., Li, J.-Q., Shi, J.-F., Que, J.-Y., Liu, J.-J., Lappin, J. M., Leung, J., Ravindran, A.V., Chen, W-Q., Qiao, Y-L., Shi, J., Lu, L., & Bao, Y.-P. (2020). Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Molecular Psychiatry*, *25*(7), 1487-1499. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0595-x.

Wardill, H. R., Mander, K. A., Van Sebille, Y. Z. A., Gibson, R. J., Logan, R. M., Bowen, J. M., & Sonis, S. T. (2016). Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *International Journal of Cancer, 139*(12), 2635–2645. https://doi.org/10.1002/ijc.30252.

Ware, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1994). *SF-36 physical and mental health summary scores: A user's manual*. Health Assessment Lab.

Wärnberg, F., Garmo, H., Emdin, S., Hedberg, V., Adwall, L., Sandelin, K., Ringberg, A., Karlsson, P., Arnesson, L-G., Anderson, H., Jirström, K., & Holmberg, L. (2014). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized sweDCIS trial. *Journal of Clinical Oncology, 32*(32), 3613–3618. https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.2595.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III).* San Antonio TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2008). *Escala de inteligência de Wechsler para adultos-Terceira edição [Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition] (WAIS-III)*. Cegoc.

Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, *116*(14), 3348-3356. https://doi.org/10.1002/cncr.25098.

Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology, 12*(7), 703–708. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70294-1.

Weinman, J., & Petrie, K. J. (1997). Illness perceptions: A new paradigm for psychosomatics? *Journal of Psychosomatic Research*, *42*(2), 113–116. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00294-2.

Werkhoven, E. van, Hart, G., Tinteren, H. van, Elkhuizen, P., Collette, L., Poortmans, P., & Bartelink, H. (2011). Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC

22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiotherapy and Oncology, 100*(1), 101–107. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.07.004.

Whisenant, M., Wong, B., Mitchell, S. A., Beck, S. L., & Mooney, K. (2020). Trajectories of depressed mood and anxiety during chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nursing, 43*(1), 22–31. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000670.

Wilkinson, S. M., Love, S. B., Westcombe, A. M., Gambles, M. A., Burgess, C. C., Cargill, A., Young, T., & Maher, E. J., & Ramirez, A. J. (2007). Effectiveness of aromatherapy massage in the management of anxiety and depression in patients with cancer: A multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology, 25*(5), 532–539. https://doi.org/10.1200/jco.2006.08.9987.

Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, *273*(1), 59–65. https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520250075037.

Witlox, L., Schagen, S. B., de Ruiter, M. B., Geerlings, M. I., Peeters, P. H. M., Koevoets, E. W., van der Wall, E., Stuiver, M., Sonke, G., Velthuis, M. J., van der Palen, J. A. M., Jobsen, J. J., May, A. M., & Monninkhof, E. M. (2019). Effect of physical exercise on cognitive function and brain measures after chemotherapy in patients with breast cancer (PAM study): Protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open, 9*(6), e028117. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028117.

Wong-Kim, E. C., & Bloom, J. R. (2005). Depression experienced by young women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology, 14*(7), 564–573. https://doi.org/10.1002/pon.873.

Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., Micklem, G., Barfoot, R., Hamoudi, R., Patel, S., Rices, C., Biggs, P., Hashim, Y., Smith, A., Connor, F., Arason, A., ... Stratton, M. R. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature, 378*(6559), 789–792. https://doi.org/10.1038/378789a0.

World Health Organization. (1997). *WHOQOL: Measuring quality-of-life*. World Health Organization.

World Health Organization. (n.d.). *Screening for various cancers*. http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/index.html

Wu, H.-S., Davis, J. E., & Chen, L. (2019). Impact of comorbidity on symptoms and quality of life among patients being treated for breast cancer. *Cancer Nursing*, *42*(5), 381-387. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000623.

Wu, P.-H., Chen, S.-W., Huang, W.-T., Chang, S.-C., & Hsu, M.-C. (2018). Effects of a psychoeducational intervention in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Journal of Nursing Research, 26*(4), 266–279. https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000252.

Wu, Y., Zhang, D., & Kang, S. (2013). Physical activity and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment, 137*(3), 869–882. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2396-7.

Xiao, Y., Ma, D., Ruan, M., Zhao, S., Liu, X.-Y., Jiang, Y.-Z., & Shao, Z.-M. (2017). Mixed invasive ductal and lobular carcinoma has distinct clinical features and predicts worse prognosis when stratified by estrogen receptor status. *Scientific Reports, 7*(1), 10380. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10789-x.

Xuan, J., Kirchdoerfer, L. J., Boyer, J. G., & Norwood, G. J. (1999). Effects of comorbidity on health-related quality-of-life scores: An analysis of clinical trial data. *Clinical Therapeutics, 21*(2), 383–403. https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)88295-8.

Xunlin, N. G., Lau, Y., & Klainin-Yobas, P. (2020). The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, *28*(4), 1563-1578. https://doi.org/10.1007/s00520-019-05219-9.

Yakovlev, P. I. (1948). Motility behavior and the brain. Stereodynamic organization and the neural coordinates of behavior. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *107*(4), 313–35. https://doi.org/10.1097/00005053-194810740-00001.

Yan, R., Xia, J., Yang, R., Lv, B., Wu, P., Chen, W., Zhang, Y., Lu, X., Che, B., Wang, J., & Yu, J. (2019). Association between anxiety, depression and comorbid chronic diseases among cancer survivors. *Psycho-Oncology, 28*(6), 1269-1277. https://doi.org/10.1002/pon.5078.

Yanagawa, M., Ikemot, K., Kawauchi, S., Furuya, T., Yamamoto, S., Oka, M., Oga, A., Nagashima, Y., & Sasaki, K. (2012). Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Research Notes*, *5*(1), 376. https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-376.

Yayla, E. M., & Ozdemir, L. (2017). Effect of inhalation aromatherapy on procedural pain and anxiety after needle insertion into an implantable central venous port catheter. *Cancer Nursing*, *42*(1), 35-41. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000551.

Yellen, S. B., Cella, D. F., & Leslie, W. T. (1994). Age and clinical decision making in oncology patients. *JNCI Journal of the National Cancer Institute, 86*(23), 1766–1770. https://doi.org/10.1093/jnci/86.23.1766.

Yeo, B. (2016). Predicting risk of disease recurrence. In A. Ring & M. Parton (Eds.), *Breast cancer survivorship. Consequences of early breast cancer and its treatment* (pp.15-30). Springer International Publishing.

Yildiz, I., & Saip, P. (2019). Adjuvant systemic therapy: Endocrine therapy. In A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast disease. Management and therapies* (2nd ed., Vol. 2, pp. 103-127). Springer Nature.

Yilmaz, R. (2019). Breast imaging. In A. Aydiner, A. Igci & A. Soran (Eds.), *Breast cancer. A guide to clinical practice* (pp. 189-222). Springer Nature.

Yoder, B. J., Wilkinson, E. J., & Massoll, N. A. (2007). Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *The Breast Journal, 13*(2), 172–179. https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00393.x.

Yohannes, A. M., Chen, W., Moga, A. M., Leroi, I., & Connolly, M. J. (2017). Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Medical Directors Association, 18*(5), 1–11. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.01.014.

Young, E. S., Farrell, A. K., Carlson, E. A., Englund, M. M., Miller, G. E., Gunnar, M. R., Roisman, G. I., & Simpson, J. A. (2019). The dual impact of early and concurrent life stress on adults' diurnal cortisol patterns: A prospective study. *Psychological Science*, *30*(5), 739–747. https://doi.org/10.1177/0956797619833664.

Zárate, S., Stevnsner, T., & Gredilla, R. (2017). Role of estrogen and other sex hormones in brain aging neuroprotection and DNA repair. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 430. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00430.

Zeitzer, J. M., Nouriani, B., Rissling, M. B., Sledge, G. W., Kaplan, K. A., Aasly, L., Palesh, O., Jo, B., Neri, E., Dhabhar, F. S., & Spiegel, D. (2016). Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *158*(1), 43-50. https://doi.org/10.1007/s10549-016-3864-2.

Zhang, B-N., Cao, X-C., Chen, J-Y., Chen, J., Fu, L., Hu, X-C., Jiang, Z-F., Li, H-Y., Liao, N., Liu, D-G., Tao, O., Shao, Z-M., Sun, Q., Wang, S., Wang, Y-S., Xu, B-H., & Zhang, J. (2012). Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer (2011 edition). *Gland surgery, 1*(1), 39–61. https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2012.04.07.

Zhang, J., Zhou, Y., Feng, Z., Xu, Y., & Zeng, G. (2018). Longitudinal trends in anxiety, depression, and quality of life during different intermittent periods of adjuvant breast cancer chemotherapy. *Cancer Nursing, 41*(1), 62–68. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000451.

Zhang, N., Fielding, R., Soong, I., Chan, K. K., Lee, C., Ng, A., Wing, K.S., Tsang, J., Lee, V., & Lam, W. W. T. (2018). Illness perceptions as predictors of psychological distress among head and neck cancer

survivors: A longitudinal study. *Head & Neck, 40*(11), 2362-2371. https://doi.org/10.1002/hed.25343.

Zhang, Q., Zhao, H., & Zheng, Y. (2019). Effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on symptom variables and health-related quality of life in breast cancer patients - A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, *27*(3), 771-781. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4570-x.

Zhang, Y., Kwekkeboom, K., & Petrini, M. (2015). Uncertainty, self-efficacy, and self-care behavior in patients with breast cancer undergoing chemotherapy in China. *Cancer Nursing*, *38*(3), 19–26. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000165.

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*, 361-370.

Zimmer-Gembeck, M. J. (2016). Peer Rejection, Victimization, and Relational Self-System Processes in Adolescence: Toward a Transactional Model of Stress, Coping, and Developing Sensitivities. Child Development Perspectives, 10(2), 122–127. doi:10.1111/cdep.12174

Zimmermann, T. (2015). Cancer: Psychosocial aspects. In J. D. Wright (Ed.), *International encyclopedia of the social & behavioral sciences* (2nd ed., pp. 73-77). Elsevier.

Zorba, P., & Ozdemir, L. (2017). The preliminary effects of massage and inhalation aromatherapy on chemotherapy-induced acute nausea and vomiting. *Cancer Nursing*, *41*(5), 359-366. https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000496.

Zou, Z., Hu, J., & McCoy, T. P. (2014). Quality of life among women with breast cancer living in Wuhan, China. *International Journal of Nursing Sciences*, *1*(1), 79-88. https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2014.02.021.

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*, 103–126. https://doi.org/10.1037//0021-843x.86.2.103.