

CONSENSO BRASILEIRO DE FADIGA

Revista Brasileira de Cuidados Paliativos 2010;3 (2) - Suplemento 1



ABCP
Associação
Brasileira
de Cuidados
Paliativos

FADIGA EM CUIDADOS PALIATIVOS

PREÂMBULO

O Consenso Brasileiro de Fadiga em Cuidados Paliativos teve como objetivos principais a elaboração de uma definição de fadiga em cuidados paliativos, o entendimento de características chave sobre a multifatorialidade e multidimensionalidade do sintoma, divulgação de instrumentos de auto-relato disponíveis em língua portuguesa para uso no Brasil e a proposição das terapêuticas disponíveis para o seu controle. Foram realizadas três reuniões, em 27 de outubro de 2009, 30 de janeiro e 10 de abril de 2010, na cidade de São Paulo, contando com a participação de 78 profissionais de saúde. Os membros do Consenso foram divididos em cinco grupos de trabalho, sendo que cada grupo foi orientado por um coordenador e os coordenadores respondiam ao coordenador geral. O presente Consenso foi uma iniciativa da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos, que procurou reunir todo e qualquer apoio institucional, bem como a aprovação das Instituições aqui representadas, estimulando a discussão entre os membros filiados, a fim de dar real legitimidade ao Consenso.

MEMBROS

ALDO L. A. DETTINO, oncologista, Hospital A.C. Camargo, São Paulo, SP; ALEXANDRA DE OLIVEIRA SANTOS, fonoaudióloga, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP; ALEXEIRIBEIRO DA MOTA, clínico geral, Hospital Santa Genoveva, Goiania, GO; ALFREDO BORRELLI, oncologista, Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP; ANA CLAUDIA ARANTES, geriatra, Casa do Cuidar, São Paulo, SP; ANA CLAUDIA DE OLIVEIRA LEPORI, oncologista, Hosp Estadual Mario Covas/Hospital Oswaldo Cruz, São Paulo, SP; ANA GEORGIA CAVALCANTI DE MELO, psicóloga, ABCP, São Paulo, SP; ANA LUCIA CORADAZZI, oncologista, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP; ANA LUCIA TEODORO, enfermeira, Hospital A.C. Camargo, São Paulo, SP; ANDREA BRUNELLI DONNARD, psicóloga, Belo Horizonte, MG; ANGELA SOUSA, anesthesiologista, HCFMUSP, São Paulo, SP; ARETUZA RENATA FRITOLLI SIMBERG, enfermeira, Univ. Guarulhos, ITACI e ICR-, São Paulo, SP; AURO DEL GIGLIO, oncologista, FM-ABC, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP; BEATRIZ DE CAMARGO,

oncopediatra, INCA e H Inf. Sabará, São Paulo, SP; BERENICE M. WERLE, geriatra, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS; BETHINA ARONOVIC DANA; CAMILA MOLINAR VELAR, fisioterapeuta, ICESP, São Paulo, SP; CARINA ALMEIDA MORAIS, nutricionista, ICESP, São Paulo, SP; CARLA GONÇALVES DIAS, enfermeira, IOP/GRAACC, São Paulo, SP; CARLOTA BLASSIOLI, oncologista pediátrica, IOP/GRAACC; CECILIA BERNARDO, enfermeira, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP; CESAR ANTONIO PINTO, fisioterapeuta, ICESP, São Paulo, SP; CHRISTINA MAY MORAN DE BRITO, fisiatra, ICESP; CIBELE ANDRUCIOLI DE MATTOS PIMENTA, enfermeira, EEUSP, São Paulo, SP; CLAUDIA DUTRA, São Paulo, SP; DÁLETE DELALIBERA CORRÊA DE F. MOTA, enfermeira, FE -UFGO, Goiania, GO; DANIEL NEVES FORTE, intensivista, HCFMUSP e Sírio Libanês, São Paulo, SP; DANIELA BONFIETTI RODRIGUES, enfermeira, IOP/GRAACC, São Paulo, SP; DANTE PAGNONCELLI, oncologista, Hospital São Lucas, Rio de Janeiro, RJ; DIRCE MARIA NAVAS PERISSINOTTI, psicóloga, HCFMUSP, São Paulo, SP; ELISETH RIBEIRO LEÃO, enfermeira, Hospital Samaritano, São Paulo, SP; ELOÍSA BONETTI ESPADA, anesthesiologista, HCFMUSP, São Paulo, SP; FABIANA REIS, educadora física, ICESP, São Paulo, SP; FABÍOLA ROCHA TRISTÃO, terapeuta ocupacional, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP; FRANKLIN SANTANA SANTOS, geriatra, HCFMUSP, São Paulo, SP; GEANA PAULA KURITA, enfermeira, Copenhagen Hospital University, Copenhagen, DK; HERMANO AUGUSTO LOBO, anesthesiologista, HCFMUSP, São Paulo, SP; IRIMAR DE PAULA POSSO, anesthesiologista, HCFMUSP, São Paulo, SP; JOSÉ OSWALDO DE OLIVEIRA JUNIOR, anesthesiologista, HCFMUSP, São Paulo, SP; JULIANA DOS SANTOS DE OLIVEIRA, oncologista, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP; KARINE AZEVEDO SÃO LEÃO FERREIRA, enfermeira, ICESP, HCFMUSP, UnG, São Paulo, SP; KARLA REGINA BRAGA, fisioterapeuta, Centro Multidisc. de Dor, HCFMUSP, São Paulo, SP; LEONARDO CONSOLIM, geriatra, ICESP, São Paulo, SP; LILIANE YU TSAI, fisioterapeuta, IOP/GRAACC, São Paulo, SP; LUCIANO MACHADO DE OLIVEIRA, anesthesiologista, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS; LUZIMAR MARTINS MACHADO, fisioterapeuta, ICESP, São Paulo, SP; MANOELA TAVARES ARRUDA SPADA, oncologista, Clínica

de Oncologia Médica, São Paulo, SP; MARCELO LEVITES, geriatra, Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP; MARCOS BRASILINO DE CARVALHO, oncologia/cirurgião cabeça/ pescoço, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP; MARIA AUXILIADORA C DE BENEDETTO, cirurgia geral, Sobramfa, São Paulo, SP; MARIA HELENAPEREIRA FRANCO, psicóloga, PUC, SP; MARIA JULIA KOVÁCS, psicóloga, Instituto de Psicologia USP, São Paulo, SP; MARIA TEREZA LOURENÇO; MARINA JESICA P. PESSANHA, enfermeira, Univ. Guarulhos, São Paulo, SP; NISE H. YAMAGUCHI, oncologista, Instituto Avanços em Medicina, São Paulo, SP; NILO GARDIN, hematologista/homeopata, ABCP/SBM/ Ass. Med. Antroposófica, São Paulo, SP; PATRÍCIA MEDEIROS MILHOMEM, oncologista, Fundação Amaral Carvalho, Jaú, SP; PAULINA BASCH, clínica médica, São Paulo, SP; PLINIO CUTAIT, Mestre em Reiki, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP; PRISCILA DOS SANTOS MAIA, nutricionista, IOP/GRAACC, São Paulo, SP; RAPHAEL LEITE, enfermeiro, Hospital de Câncer de Barretos, SP; REGINA PASCHOALUCCI LIBERATO, psicóloga, SBPO, São Paulo, SP; RENATA

DOS SANTOS, oncologista, Hospital de Câncer de Barretos, SP; RENATA PETRILLI, psicóloga, IOP/GRAACC, São Paulo, SP; RICARDO CAPONERO, oncologista, ABCP-Hospital Heliópolis, São Paulo, SP; RITA DE CÁSSIA MACIEIRA, psicóloga, Soc. Bras. Psico-Onco, São Paulo, SP; ROBERTA ZEPPINI MENEZES DA SILVA, oncopediatra, Hosp de Câncer de Barretos, SP; ROSANE RAFFAINI PALMA, psicóloga, Soc. Bras. Psico-Onco, São Paulo, SP; SANDRA CAIRES SERRANO, oncologista, Hospital A.C. Camargo, São Paulo, SP; SHEILLA DE OLIVEIRA FARIA, nutricionista, ICESP, São Paulo, SP; SILVIA TAHAMTANI; SIMONE PASIN, enfermeira, HC Porto Alegre, Porto Alegre, RS; SUSIANE GUSIBOIN DE OLIVEIRA, nutricionista, IOP/GRAACC, São Paulo, SP; THAIS CARDENAS, nutricionista, ICESP, São Paulo, SP; THAIS RAQUEL PINHEIRO, clínica médica, SOBRAMFA, São Paulo, SP; TOSHIO CHIBA, geriatra, ICESP, São Paulo, SP; VALERIA DEL PONTE, enfermeira, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP; VIVIANE APARECIDA M. LESSA, fisioterapeuta, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP; WALDEC JORGE DAVID FILHO, oncologista, Fundação Antonio Prudente, São Paulo, SP.

Coordenador Geral:

Ricardo Caponero

Presidente da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos

Coordenador e Revisor Científico:

Dálete Delalibera Corrêa de Faria Mota

Enfermeira

FE-UFGO, Goiânia - GO

Secretária:

Ana Georgia Cavalcanti de Melo

Comissão Diretora da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos

Agradecimentos ao Laboratórios Pfizer Ltda. pelo apoio financeiro restrito apenas à viabilização operacional deste Consenso.

INTRODUÇÃO

A fadiga representa um dos sintomas mais frequentes e debilitantes em Cuidados Paliativos. É causa de prejuízo significativo para funcionalidade, qualidade de vida e prediz menor sobrevida. Raramente surge como sintoma isolado; é relatado simultaneamente a outros sintomas como dor, alterações de sono, anemia e caquexia, entre outros, constituindo agrupamento de sintomas. Sua presença é reportada tanto em portadores de câncer quanto nos de outras doenças progressivas que ameaçam a vida tais como falência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral e AIDS (Radbruch L ET al., 2008).

A fadiga é descrita como uma experiência

subjetiva de cansaço que afeta indivíduos saudáveis e doentes. Em indivíduos saudáveis é descrita como uma sensação de cansaço agudo, a qual atua como um fenômeno regulatório, protetor e sinaliza um desequilíbrio no balanço entre descanso e atividade. Em indivíduos doentes, no entanto, é de grande magnitude e desproporcional ao esforço físico ou mental. Pode ocorrer durante o tratamento, após o seu término ou em estágios avançados da doença e, ao contrário dos indivíduos saudáveis, não melhora após a interrupção da ação fatigante ou após o repouso, tornando-se crônico e causando limitação nas atividades diárias.

Apesar de ser reconhecida a existência mais do que óbvia do estado de fadiga numa fase avançada de inúmeras doenças crônico-degenerativas,

e seu relato como parte normal da evolução, poucos autores pesquisam ou revisam fadiga em tais doenças, como em insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, demência de várias etiologias, doença de Parkinson, doença cerebrovascular com seqüelas e com episódios isquêmicos de repetição, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, etc. De longe, fadiga relacionada a câncer é um assunto que acaba constituindo, dentro do conceito de Fadiga em Cuidados Paliativos, o mais polêmico e explorado na literatura em relação a outras doenças crônicas degenerativas e progressivas. Cabe dizer que ainda não é possível assegurar que as conclusões sobre fadiga em pacientes com câncer possam ser extrapoladas para pacientes portadores das demais condições. (Radbruch L ET al., 2008).

A fadiga pode ser considerada o pior dos sintomas dos portadores de câncer (Arantes ACLQ, 2008). Apesar da importância da fadiga, por sua alta prevalência ou pelas conseqüências que ocasiona na vida dos pacientes em cuidados paliativos, esta nem sempre é valorizada pelos profissionais de saúde. Este fato pode ser em decorrência do entendimento incompleto e imperfeito da base fisiológica da fadiga, o desconhecimento de ferramentas para sua avaliação e a limitação do seu tratamento. E por ser vista como inexplicável do ponto de vista médico, a desordem muitas vezes é imputada à somatização. Por outro lado, muitas vezes, os pacientes acabam não relatando sua condição por alguns motivos, dentre eles, por considerarem o sintoma "normal" visto a gravidade do seu estado geral, por não acreditarem na capacidade dos médicos em oferecer intervenções benéficas ou por desconhecerem a existência de tratamentos efetivos (Chaudhuri AO, Behan P, 2004).

EPIDEMIOLOGIA

A fadiga tem sido descrita como um dos sintomas mais freqüentes e estressantes. Há quem diga que fadiga é uma sensação necessariamente presente ao final de vida (Radbruch L ET al., 2008). Em estudos internacionais com pacientes portadores de câncer, a prevalência do sintoma variou entre 4% e 91%, dependendo da população estudada e método de avaliação (Lawrence et al, 2004). Estudos específicos em pacientes com câncer em cuidados paliativos observaram prevalência que variou entre 57% a 90% (Herrinton et al, 2007; Walsh, Rybicki, 2006; Jenkins et al, 2000; Stone et al, 1999; Sarna, Brecht, 1997) e a fadiga foi intensa (Jenkins et al, 2000; Stone et al, 1999; Sarna, Brecht, 1997).

A prevalência em doenças neurológicas não é bem conhecida, no entanto, fadiga representa um

problema substancial para grande proporção dos pacientes nos quais outras doenças sistêmicas ou psiquiátricas foram excluídas (Chaudhuri AO, Behan P, 2004). Fadiga pós-AVC é uma causa importante de morbidade em doenças cérebro-vasculares. Noventa por cento dos pacientes com poliomielite paralisante e não-paralisante desenvolvem uma síndrome tardia caracterizada por fadiga excessiva – a fadiga pós-poliomielite (Chaudhuri AO, Behan P, 2004). A fadiga também se manifesta de forma expressiva em uma grande porcentagem de pacientes com AIDS, insuficiência cardíaca e DPOC em fase avançada.

DEFINIÇÃO E MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A fadiga apresenta diferentes definições, dependendo do contexto em que aparece. De uma forma geral pode ser definida como uma sensação subjetiva de cansaço, fraqueza ou perda de energia. Seu conceito pode ser aprimorado mediante a consideração de três referentes empíricos: verbalização de cansaço, cansaço e/ou exaustão; diminuição da capacidade de realizar tarefas habituais; e falta de alívio para essas manifestações com a aplicação de estratégias usuais de recuperação de energia. (Mota D ET al., 2005)

Neste Consenso definiu-se a fadiga em cuidados paliativos como uma sensação subjetiva e persistente de cansaço, exaustão física, emocional e/ou cognitiva, desproporcional à atividade recente, que não melhora com repouso e sono e que interfere nas atividades de vida cotidiana.

Reconhece-se que o termo fadiga seja pouco usado entre indivíduos leigos. Em geral, diversos sinônimos como fraqueza, sonolência, cansaço, exaustão, necessidade de descanso, falta de energia, peso no peito, perda de motivação e aborrecimento são usados para expressar a presença do sintoma. Acredita-se que os profissionais tenham significativo papel na divulgação do conceito de fadiga, alertando pacientes e seus cuidadores sobre a sua importância, seu impacto e da possibilidade de manejá-lo.

As manifestações podem incluir diminuição do autocuidado, capacidade física, memória e concentração, falta de interesse e motivação nas atividades, fraqueza, irritabilidade, frustração, tristeza e angústia espiritual. Estas manifestações caracterizam a multidimensionalidade do sintoma, ou seja, o impacto em diversos âmbitos da vida do paciente. Comumente as dimensões da fadiga são classificadas em física, cognitiva e afetiva. A dimensão física é expressa por uma sensação de diminuição de energia, necessidade de descanso, interferindo na realização das atividades diárias. É relacionada à resposta muscular e, nesta perspectiva, representa a incapacidade de manter

o rendimento físico, ocasionando sensação de fraqueza, mesmo em situação de repouso muscular. A dimensão cognitiva é expressa como diminuição da atenção, concentração e memória, prejudicando a realização de atividades como leitura e direção de automóvel. E a dimensão afetiva é expressa como diminuição da motivação ou interesse, limitando especialmente a realização de atividades que proporcionam prazer (Servaes P ET al., 2002; Ryan ET al., 2007; Radbruch L ET al., 2008).

Em relação a temporalidade, pode-se dizer que a fadiga em cuidados paliativos é uma condição que ocorre quase diariamente e persiste por mais de um mês, caracterizando-a como um sintoma crônico. A fadiga aguda, que regula uma resposta a um estresse físico e/ou psicológico e que tende a melhorar após a interrupção da ação que causa a fadiga, não é comum em cuidados paliativos, apesar da possibilidade de agudização de fadiga.

FISIOPATOLOGIA

Apesar de inúmeras investigações, ainda não é conhecido o processo fisiopatológico da fadiga. O processo fisiológico da fadiga em indivíduos saudáveis parece estar mais claro e é basicamente reconhecido como um desequilíbrio entre acúmulo de produtos catabólicos (como o lactato e as neurotoxinas) e depleção de glicogênio, frutos de esforço excessivo. Na tentativa de compreender a fadiga em diferentes patologias, diversas teorias são criadas e testadas. Para uns, a fadiga é considerada o resultado de uma limitação na capacidade de adaptação frente a um estresse (Olson et al, 2008). Em outras palavras, na presença de um fator estressante (a doença incurável, o seu tratamento, etc), a resposta orgânica não ocorre de forma proporcional devido à inadequação da regulação de uma ou mais variáveis responsáveis pelo seu enfrentamento. Para outros, em uma doença, a fadiga se desenvolve em decorrência da dissociação entre estímulo interno e nível de percepção do esforço adequado. Mesmo em níveis adequados de motivação, controle motor e estímulos sensoriais – variáveis que afetam a percepção do nível de esforço aplicado para a regulação de uma ação – a fadiga surge devido à temperatura desagradável, desequilíbrio hormonal, etc (Chaudhuri AO, Behan P, 2004).

A fim de facilitar o entendimento sobre a patologia, classifica-se a fadiga em primária e secundária. A primeira é decorrente da própria doença, ou seja, faz parte de seu quadro clínico independentemente da ação de outros fatores não relacionados diretamente à doença. Fadiga relacionada a câncer é hipoteticamente relacionada ao próprio tumor e parece estar relacionada ao aumento da carga de citocinas pró-inflamatórias

(como IL-1, IL-6, TNF ou interferon), que figuram papel importante na fisiopatologia de caquexia, anemia, febre e infecção, todos os quais podem causar ou agravar fadiga. (Kurzrock, 2001). Ainda, a fisiopatologia da fadiga primária relacionado às citocinas inclui componente periférico e central. Mecanismo periférico pode estar relacionado a desequilíbrio energético tal como metabolismo muscular alterado e, seguida da redução de ingestão alimentar, tem sido postulado como causa da fadiga. (Morrow, 2002). Trifosfato de adenosina tem sido usado com bom efeito em fadiga e caquexia, em experimentos randomizados e controlados, deixando a questão se o fornecimento energético ou estimulação de receptor P2 purinérgico causou o efeito. Mecanismo central que envolve modificações na função neural do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) também tem sido sugerido como possível mecanismo central de fadiga primária.

A investigação de outros produtos orgânicos acontece. O ritmo diurno de cortisol foi sutil, mas significativamente alterado em sobreviventes de câncer de mama, com o declínio menos rápido em nível de cortisol em horas noturnas (Bower, 2005a). Comparado com sobreviventes não fatigados, a resposta de cortisol a estresse é abortado nesse grupo de pacientes (Bower, 2005b). Fadiga também pode estar relacionado com o metabolismo de serotonina no cérebro. O transportador de 5-hidroxitriptamina (5-HT), principal mecanismo de remover 5-HT de espaço sináptico, tem atividade aumentada devido a nível aumentado de TNF. Outras síndromes clínicas e comorbidades podem reduzir recursos de energia, aumentando a sensação de fadiga.

A fadiga secundária é decorrente de síndromes concomitantes, comorbidades ou do próprio tratamento da doença de base. Em cuidados paliativos, as seguintes condições podem contribuir para a instalação ou agravamento da fadiga: anemia, infecção, febre, desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, caquexia, distúrbios hormonais, (incluindo o hipotireoidismo), depressão, ansiedade, distúrbios do sono, quimioterapia, radioterapia e uso de medicamentos como opióides (Radbruch L ET al., 2008). A contribuição relativa de cada fator causaria a trajetória flutuante ao longo da doença (Schubert et al, 2007, Meyers et al, 2005, Bower et AL, 2002).

É importante reconhecer, para um processo diagnóstico sistemático, se a fadiga é primária ou secundária, pois a segunda é mais comumente tratável, uma vez que decorre de causas reversíveis na maioria dos casos. Estas causas devem ser, portanto, investigadas sistematicamente em todos os pacientes em cuidados paliativos que se

queixam de fadiga, indisposição, moleza, fraqueza, astenia, exaustão, cansaço, esgotamento e demais descrições relacionadas (Ross DD, Alexander CS, 2001; Radbruch LET al., 2008). A compreensão de fisiopatologia da fadiga através de experimentos futuros será, certamente, a chave de maior sucesso na terapêutica. Atualmente, nossa terapêutica medicamentosa limitada, restringe a nossa ação em diferenciar os diagnósticos de base tratáveis e ajustar ou corrigir o que é de alcance.

DIAGNÓSTICO

No presente Consenso optou-se por considerar os três referentes empíricos de fadiga como minimamente suficientes para se considerar um indivíduo fatigado. A Figura 1 ilustra a sequência de perguntas que o profissional deve usar no direcionamento da investigação sobre fadiga. Três respostas positivas indicam a presença de fadiga.

Na tentativa de objetivar avaliações e estabelecer o diagnóstico de fadiga, que muitas vezes pode ser considerado controverso, grupos profissionais estão divulgando critérios para se definir de forma sistemática e objetiva o diagnóstico a partir de um quadro clínico complexo pela subjetividade e multidimensionalidade do sintoma (Radbruch LET al., 2008).

De acordo com o critério do Código Internacional de Doenças (CID 10), o profissional da classe médica pode considerar o diagnóstico de fadiga na presença de A1 e de pelo menos 5 das 10 condições apresentadas em A2-A11, na maior parte dos dias ou em duas semanas consecutivas do último mês (Quadro 1). Para o diagnóstico de fadiga relacionada ao câncer ainda são considerados os itens B, C e D (Cella, 2001).

A enfermagem brasileira utiliza os critérios diagnósticos de fadiga propostos pela North American Nursing Diagnosis Association – International (NANDA, 2010). A partir da avaliação física e anamnese do paciente, o enfermeiro avalia a presença de características definidoras que asseguram o diagnóstico.

Até o momento não se conhece marcadores biológicos/orgânicos específicos de fadiga. Portanto, o diagnóstico e a avaliação contínua da fadiga devem ser feitos a partir de relato de paciente e observação do seu comportamento. Contudo, a avaliação laboratorial tem sua utilidade no esclarecimento de causas de fadiga ou predição do sintoma. Os testes mais comumente realizados para avaliação de fatores relacionados a fadiga ou para diagnósticos diferenciais estão apresentados no quadro 2. Contudo, considerando os custos de dosagens de certos parâmetros e a limitação de

estratégias efetivas para sua correção, a realização de exames é discutível. Ainda, outros fatores devem ser avaliados para diagnósticos diferenciais de fadiga primária ou fatores que contribuem para o surgimento ou agravamento do sintoma. São eles: dor, distúrbio emocional, distúrbio do sono, nutrição, nível de atividade física, efeitos colaterais de medicação e outras comorbidades.

AValiação e Gradação da Fadiga

Dentre os inúmeros sintomas sofridos pelo paciente em cuidados paliativos, a fadiga merece atenção especial. A avaliação contínua é essencial para se estabelecer a melhor assistência possível ao paciente. A avaliação é o meio de se caracterizar o estado da fadiga num primeiro contato com o paciente, observar a evolução do sintoma, selecionar as intervenções mais adequadas conforme a manifestação multidimensional da fadiga e analisar se estratégias de prevenção e tratamento estão sendo efetivas. Ainda, por serem em pequeno número os estudos sobre fadiga em cuidados paliativos no Brasil, o registro de avaliações de fadiga se tornam fonte de conhecimento sobre a manifestação do sintoma para pesquisas e, conseqüentemente, fornece subsídios para educação de profissionais e paciente/família.

A avaliação de fadiga não é tarefa fácil e são diversos os motivos que dificultam a sua avaliação. Pode-se dizer que o principal deles é a problemática em se definir e diagnosticar o sintoma (Mota, Pimenta, 2002; Mota, Pimenta, 2006). Outro fator que dificulta tal avaliação é a equipe multiprofissional responsável pela assistência ao paciente. Os diferentes profissionais envolvidos na assistência ao paciente em cuidados paliativos tendem a considerar mais um aspecto da fadiga que outro e, com isso, a avaliação também se torna mais complexa (Mota, Pimenta, 2002; Mota, Pimenta, 2006). Ainda, pode-se destacar a subjetividade do sintoma como fator que dificulta a avaliação de fadiga. Assim como a dor, depressão e ansiedade, entre outros, a avaliação de fenômenos subjetivos é um desafio.

Considerando estas dificuldades, partimos do pressuposto que a definição de fadiga deva ser reforçada a cada avaliação do sintoma a fim de que haja clareza tanto para o profissional quanto para o paciente/cuidador sobre o que se chama de fadiga. A fim de contemplar os quesitos avaliados pelos diferentes profissionais visto os diferentes pontos de vista identificados pelos membros de uma equipe de cuidados paliativos, a multidimensionalidade do sintoma deve ser levada em consideração. E por não se conhecer elementos fisiológicos que retratem objetivamente a fadiga, os instrumentos de

auto-relato devem ser utilizados, pois são a melhor maneira de se avaliar sintomas subjetivos. Eles permitem que o paciente analise suas sensações e sentimentos com menor interferência externa.

COMPONENTES DA AVALIAÇÃO DA FADIGA

Crítérios de diagnóstico. Diagnosticar fadiga foi assunto do capítulo anterior, contudo, alguns instrumentos foram construídos para auxiliar nesta tarefa. O diagnóstico de fadiga avaliado pelos Critérios Comuns de Toxicidade (CTC – versão 3.0) é o mais conhecido no Brasil pelos profissionais médicos ou que lidam com tratamentos oncológicos. Existem instrumentos de auto-relato, como a Escala de Fadiga de Piper – Revisada (Mota, Pimenta, Piper, 2009) ou o Dutch Fatigue Scale (Fini, Cruz, 2009), que podem ser usadas para diagnosticar fadiga pois estabelecem o ponto de corte a partir do qual se deve considerar o indivíduo como fatigado e tais instrumentos estão se tornando cada vez mais conhecidos no cenário de assistência ao paciente em cuidados paliativos.

Cabe dizer, considerando a alta prevalência do sintoma e seu significativo impacto em pacientes de cuidados paliativos, que mesmo quando o paciente não se queixa de fadiga, ele deve ser alertado sobre o sintoma, possíveis sinais de sua presença e da importância de se procurar um profissional de saúde caso venha a sentir fadiga.

Periodicidade. Após feito o diagnóstico de fadiga, a avaliação deve ser periódica a depender da sua magnitude. Há quem defenda que a avaliação de fadiga deva ocorrer a cada avaliação de sinais vitais, contudo, conhecendo o perfil de pacientes em cuidados paliativos, em que a fadiga é um de vários sintomas, a avaliação pode se tornar inviável. Assim, o registro em diário pode ajudar no planejamento da assistência ao paciente fatigado, incluindo a periodicidade ideal para a avaliação do sintoma por meio dos instrumentos de auto-relato. No diário o paciente deve ser incentivado a registrar a presença e intensidade do sintoma ao longo do dia (ao menos três vezes por dia – ao acordar, ao meio dia e ao final do dia), os fatores que agravam o sintoma e os fatores que o amenizam. Nas consultas, a leitura do diário irá esclarecer a manifestação da fadiga e a avaliação da fadiga deverá ser enriquecida com anamnese e exame físico, avaliação da doença de base, aplicação de um instrumento de auto-relato de fadiga, avaliação de outras queixas do paciente (dor, caquexia, dispnéia, etc) e exames laboratoriais.

Instrumentos de auto-relato de avaliação de fadiga. Hoje já se conhecem mais de 20 instrumentos exclusivos para avaliação de fadiga publicados em

todo o mundo. No Brasil, existem 7 instrumentos de fadiga validados (quadro 3). O levantamento dos instrumentos de auto-relato para avaliação exclusiva de fadiga foi realizada em 2003 (Mota, Pimenta, 2006) e revisada em março de 2010, especialmente para este consenso. Abaixo estão listados os nomes dos instrumentos.

- Fatigue Severity Scale
- Visual analogue scale for fatigue
- Fatigue Assessment Instrument
- Brief mental fatigue Questionnaire
- Chalder Fatigue Scale
- Fatigue Impact Scale
- Multidimensional Fatigue Inventory
- Fatigue Symptom inventory
- Dutch Fatigue Scale
- Dutch Exertion Fatigue Scale
- Piper Fatigue Scale
- Revised-Piper Fatigue Scale
- Schwartz Cancer Fatigue Scale
- Brief Fatigue Inventory
- Cancer Fatigue Scale
- Schedule of Fatigue and Anergia for Chronic fatigue Syndrome
- Schedule of Fatigue and Anergia for General Practice
- Cancer-related Fatigue Distress Scale
- Fatigue Impact Scale for Daily Administration
- Fatigue Pictogram
- Fatigue Symptom Checklist

Além dos instrumentos específicos para avaliação de fadiga, observa-se instrumentos genéricos para diversos sintomas e situações que incluem itens para avaliação de fadiga. No Brasil, o Edmonton Symptom Assessment Scale é um dos mais usados, conforme relatos dos especialistas deste Consenso. Contudo, esses instrumentos não se aprofundam na avaliação do sintoma, limitando o conhecimento sobre a experiência do paciente.

Fatores relacionados. Apesar de não existir uma variável fisiológica que represente precisamente a fadiga, algumas medidas – fisiológicas ou não – podem contribuir para melhor conhecimento do fenômeno, pois suas relações com a fadiga já estão evidentes na literatura (Mota, Pimenta, 2008). Portanto, a investigação laboratorial (quadro 2), identificação de alterações no padrão do sono, avaliação do estado nutricional e de hidratação, presença de outros sintomas, conhecimento de co-morbidades (depressão, hipertensão, insuficiência renal/hepática, etc) e de medicamentos concomitantes em uso são também componentes importantes da avaliação da fadiga.

Fluxograma de Avaliação. A partir da experiência de especialistas e do conhecimento disponível na

literatura, elaborou-se um fluxo da avaliação de fadiga (Figura 2). Sugere-se, no momento do diagnóstico, a realização de três perguntas seqüenciais (Figura 1). Na presença de fadiga, realiza-se uma avaliação inicial para quantificar a fadiga, podendo-se utilizar escala numérica (escore entre 0 e 10;), o Pictograma de Fadiga (Mota, Pimenta, Fitch, 2009;) e/ou o Dutch Fatigue Scale (escore entre 8 e 40; Fini, Cruz, 2009; Figura 4). Havendo o interesse e condição de se fazer

uma avaliação mais detalhada do sintoma, inclusive buscando conhecer as dimensões da fadiga, sugere-se o uso de uma escala multidimensional como a Escala de Fadiga de Piper-Revisada (Mota, Pimenta, Piper, 2009; Figura 4). Após a avaliação inicial do sintoma, deve-se investigar as causas da fadiga, fatores atenuantes e exacerbantes, implementar o tratamento e, periodicamente, re-avaliar a presença e intensidade do sintoma.

Figura 1: Perguntas para diagnóstico de fadiga.



Figura 2 - Fluxograma de avaliação de Fadiga

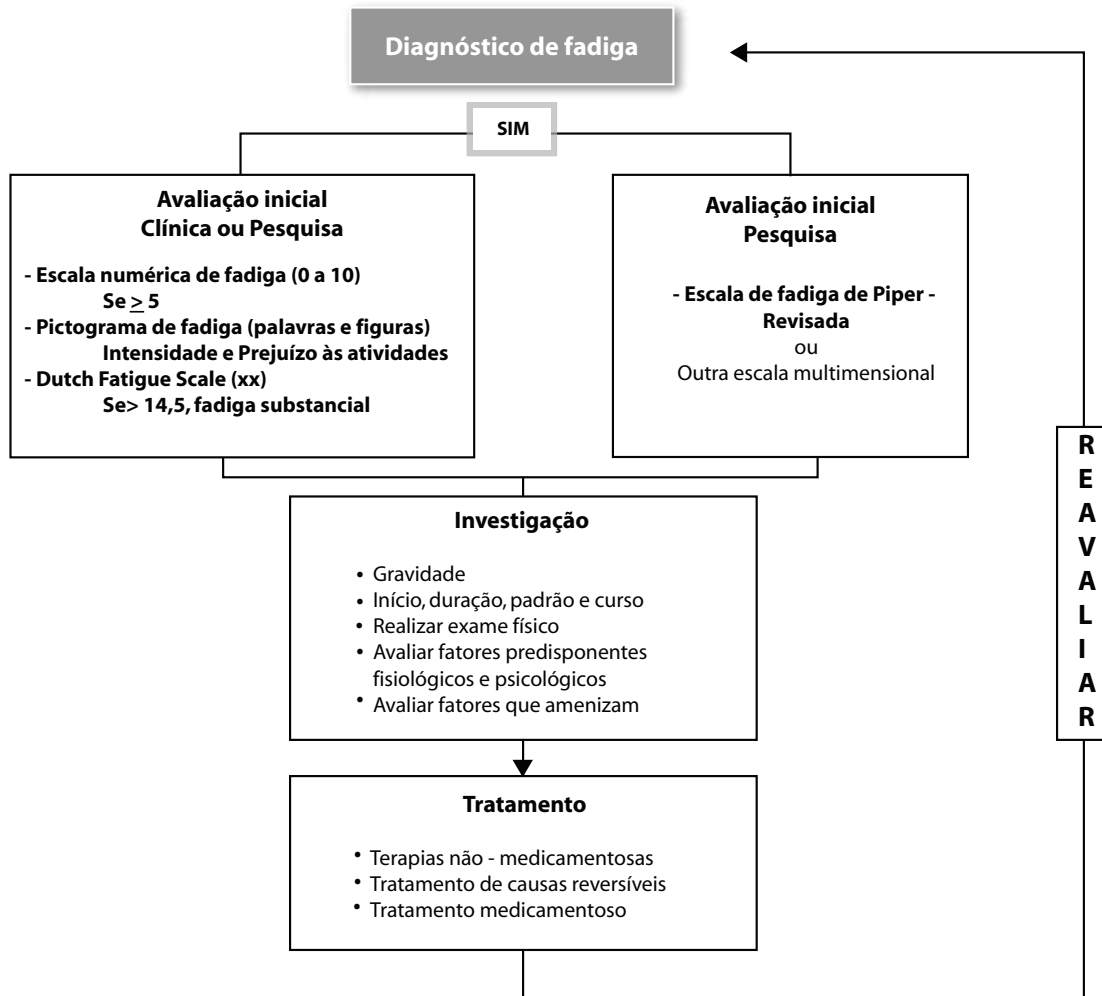


Figura 3: Pictograma de Fadiga (Mota, Pimenta, Fitch, 2009)

Quanto cansado você se sentiu na última semana?



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



Figura 5: Escala de Fadiga de Piper Revisada (Mota, Pimenta, Piper, 2009).

Escala de Fadiga de Piper - Revisada

Instruções: Para cada questão a seguir, circule o número que melhor descreve a fadiga que você está sentindo AGORA. Por favor esforce-se para responder cada questão da melhor maneira possível. Muito obrigada.

1. Há quanto tempo você está sentindo fadiga? (assinale somente UMA resposta)

Dias ___ Semanas ___ Meses ___
 Horas ___ Minutos ___ Outro (por favor descreva): ___

2. Quanto estresse a fadiga que você sente agora causa?

Nenhum estresse											Muito estresse
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3. Quanto a fadiga interfere na sua capacidade de completar suas atividades de trabalho ou escolares?

Nada											Muito
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

4. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de visitar ou estar junto com seus amigos?

Nada											Muito
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

5. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de ter atividade sexual?

Nada											Muito
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

6. De modo geral, quanto a fadiga interfere na capacidade de realizar qualquer tipo de atividade que você gosta?

Nada								Muito			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

7. Como você descreveria a intensidade ou a magnitude da fadiga que você está sentindo agora?

Leve								Intensa			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

8. Como você descreveria a fadiga que você está sentindo agora?

Agradável								Desagradável			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

9.

Aceitável								Inaceitável			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

10.

Protetora								Destruidora			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

11.

Positiva								Negativa			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

12.

Normal								Anormal			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

13. Quanto você está se sentindo...

Forte								Fraco			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

14. Quanto você está se sentindo...

Acordado								Sonolento			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

15. Quanto você está se sentindo...

Com vida										Apático
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

16. Quanto você está se sentindo...

Com vigor										Cansado
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

17. Quanto você está se sentindo...

Com energia										Sem energia
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

18. Quanto você está se sentindo...

Paciente										Impaciente
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

19. Quanto você está se sentindo...

Relaxado										Tenso
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

20. Quanto você está se sentindo...

Extremamente feliz										Deprimido
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

21. Quanto você está se sentindo...

Capaz de se concentrar										Incapaz de se concentrar
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

22. Quanto você está se sentindo...

Capaz de se lembrar										Incapaz de se lembrar
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

23. Quanto você está se sentindo...

Capaz de pensar com clareza										Incapaz de pensar com clareza
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

24. De modo geral, o que você acha que contribui ou causa a sua fadiga?

25. De modo geral, o que mais alivia a sua fadiga é:

26. Existe mais alguma coisa que você gostaria de dizer para descrever melhor sua fadiga ?

27. Você está sentindo qualquer outro sintoma agora?

() Não () Sim. Por favor descreva

Quadro 1: Critérios para considerar o diagnóstico de fadiga segundo o Código Internacional de Doenças (CID 10) para profissionais da classe médica.

Código Internacional de Doenças (CID 10) (Portenoy, 1999)	
A	
	A1: fadiga significativa, diminuição de energia ou aumento da necessidade de descanso desproporcional a qualquer mudança recente de nível de atividade.
	A2: fraqueza generalizada, pernas pesadas.
	A3: diminuição de atenção ou concentração
	A4: diminuição de motivação ou interesse para realizar atividades usuais.
	A5: insônia ou excesso de sono.
	A6: experiência do sono não é restauradora.
	A7: perceber a necessidade de lutar para vencer a inatividade.
	A8: reatividade emocional marcante (com tristeza, frustração, irritabilidade) por sentir fadiga.
	A9: dificuldade em completar tarefas diárias atribuída à sensação de fadiga.
	A10: perceber problemas com a memória em curto prazo.
	A11: mal estar pós-exercício durando várias horas.
	B: os sintomas causam sofrimento clínico significativo ou incapacidade em área social, ocupacional ou outras áreas importantes de funcionalidade da vida.
	C: evidência de história, exame físico ou achados laboratoriais evidenciam que sintomas são consequência do câncer o de seu tratamento.
	D: sintomas não são consequência primária de desordens psiquiátricas como depressão grave, somatização ou delírio.

Quadro 2- Parâmetros Laboratoriais para diagnósticos diferenciais de Fadiga.

Comorbidades	Parâmetros	Observação
Anemia	Hemoglobina, Transferrina, ferritina, ferro, eritropoetina	
Eletrólitos	Calcio (e albumina), magnésio, fosfato	
Disfunção orgânica	Creatinina, bilirrubina	
Hipotireoidismo	TSH, T3 e T4 livre	

Quadro 2- Parâmetros Laboratoriais para diagnósticos diferenciais de Fadiga - (Continuação)

Infecção	Contagem de leucócitos, Proteína C-reativa	
Hormonal	ACTH, cortisol, testosterona livre, melatonina	Dosagem de cortisol requer perfil de 24hs
Deficiência vitamínica	Vitaminas, B1, B6 e B12	
Citocinas	Interleucina 1, interleucina 6, TNF- α (fator necrótico tumoral)	Marcadores para aumento de carga de citocinas pode ser mais adequado que dosagem de citocinas propriamente ditas: Antagonista de receptor IL1 (IL-1ra), Receptor de fator necrótico tumoral solúvel tipo II (sTNF-RII) e neopterina (marcador de atividade macrofágica).

Traduzido e Adaptado, EAPC, 2008

Quadro 3. Características dos instrumentos de avaliação de fadiga validados no Brasil.

Instrumento	Autor Original (ano)	Autor da validação para o Brasil (ano)	No. de Itens	Gradação	Dimensões	População incluída na validação para o Brasil	Validade/ confiabilidade Pontos de corte
Pictograma de Fadiga	Fitch et al (2000)	Mota, Pimenta, Fitch (2009)	02	-	Intensidade Impacto	- Pacientes com câncer, em diversos estágios - Cuidadores dos pacientes - Estudantes de enfermagem	Adequada validade e confiabilidade em sujeitos com câncer.
Escala de Fadiga de Piper – Revisada	Piper (1998)	Mota, Pimenta, Piper (2009)	27	Escala numérica 0 a 10	Comportamental Afetiva Sensorial/ cognitiva/Humor	- Pacientes com câncer, em diversos estágios - Cuidadores dos pacientes - Estudantes de enfermagem	Adequada validade avaliada pela análise fatorial, validade convergente e divergente. Elevada consistência interna (alfa de Cronbach de 0,841 e 0,943). Ponto de corte estabelecido: > 4 indica fadiga clinicamente significativa

Quadro 3. Características dos instrumentos de avaliação de fadiga validados no Brasil - (Continuação)

Escala de Gravidade de Fadiga	Krupp et al (1989)	Mendes, Pavan, Marangoni, Mendes, Schimdt (2008)	9	Escala tipo Likert de 1 a 7	Intensidade Impacto	15 pacientes com esclerose múltipla 15 voluntários saudios	Facilidade de aplicação, consistência interna, e sensibilidade satisfatórias
Chalder Fatigue Scale	Chalder et al (1993)	Cho, Costa, Menezes, Chalder, Bhugra, Wessely (2007)	11	Escala tipo Likert de 0 a 4	Físico Cognitivo Comportamental Funcional	- 304 atendimentos consecutivos de pacientes com problemas gerais de saúde	Estudo piloto mostrou elevada consistência interna (alfa de Cornbach = 0.86) O mesmo achado no estudo de validação (alfa de Cornbach = 0.88).
Modified Fatigue Impact Scale	Fisk (1994)	Pavan, Schmidt, Marangoni, Mendes, Tilbery, Lianza (2007)	21	Escala tipo Likert de 0 a 40	Físico, cognitivo, psicossocial	- 45 pessoas não portadoras de esclerose múltipla - 57 portadores de esclerose múltipla	Elevada consistência interna (alfa de Cronbach entre 0,74 e 0,86) e boa reprodutibilidade e sensibilidade
Functional Assessment of cancer therapy-fatigue v.4	Webster et al (1999)	Ishikawa, Thuler, Giglio, Baldotto, Andrade, Derchain (2010)	40	Escala tipo Likert de 0 a 4	Bem-estar físico, bem-estar familiar/social, bem-estar emocional, bem-estar funcional e subescala com 13 itens para avaliação da fadiga	270 pacientes adultos com câncer, em diversos estágios, em quimio ou hormonioterapia Reteste em 85 pacientes	Boa consistência interna (alfa de Cronbach entre 0,68 e 0,92), boa reprodutibilidade e validação convergente.
Dutch Fatigue Scale	Tiesinga, Dassen e Halfens (1998)	Fini 2008	8 (versão brasileira)	Escala tipo Likert de 1 a 5	Avalia sensação opressiva sustentada de exaustão e de capacidade diminuída para realizar trabalho físico e mental no nível habitual	300 pacientes com insuficiência cardíaca e 64 voluntários sem insuficiência cardíaca	Elevada consistência interna (alfa de Cornbach = 0,848) e validade de construto. Ponto de corte estabelecido: ≥14,5 fadiga substancial
Dutch Exertion Fatigue Scale	Tiesinga, Dassen e Halfens (1998)	Fini 2008	9	Escala tipo Likert de 1 a 5	Avalia fadiga ao esforço definida como fadiga que é diretamente relacionada à atividade	300 pacientes com insuficiência cardíaca e 64 voluntários sem insuficiência cardíaca	Elevada consistência interna (alfa Cronbach = 0,922). Ponto de corte estabelecido: ≥12,5 = fadiga substancial ao esforço.

TRATAMENTO

Conforme descrito anteriormente, os mecanismos causais da fadiga não são plenamente conhecidos. Entretanto, é consensual que a fadiga é multidimensional, estando associada a fatores fisiológicos e psicossociais (Kangas, Bovbjerg et al., 2008, Cheville, 2009, Mitchell, Beck et al., 2007). Desta forma, o tratamento deve contemplar tanto intervenções medicamentosas como não-medicamentosas.

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

O tratamento não-medicação da fadiga inclui exercícios, intervenções psicossociais, psicoterapias, medidas dietéticas, medidas de conservação de energia, terapias complementares, entre outras intervenções (Mitchell, Beck et al., 2007, National Comprehensive Cancer Network, 2010). As evidências de efetividade destas intervenções em pacientes com doenças crônicas, em cuidados paliativos, especialmente na fase avançada, são escassas. Desta forma, muitas das recomendações são embasadas em estudos realizados com pacientes com outras condições clínicas degenerativas que ameaçam a vida, tais como câncer, esclerose, cardiopatias, AIDS, entre outras.

EXERCÍCIOS FÍSICOS

Entre as intervenções não-medicamentosas, os exercícios são os únicos que apresentam fortes evidências da sua efetividade no manejo da fadiga em pacientes com condições clínicas que ameaçam a vida. Diversos ensaios clínicos e estudos de revisão sistemática e metaanálises apresentam evidências que apoiam o uso dos exercícios no controle da fadiga durante e após o tratamento de tumores de mama, próstata e diversos outros tumores sólidos (Cheville, 2009, Mitchell, Beck et al., 2007, Mustian, Morrow et al., 2007, Kirshbaum, 2010). Além disto, alguns estudos também apoiam o uso em pacientes com esclerose múltipla (Neill, Belan et al., 2006).

Os exercícios físicos mais indicados são os aeróbicos, tais como caminhada, corrida, ciclismo, natação, exercícios com bicicleta. Para pacientes em cuidados paliativos a frequência, carga e intensidade não são plenamente conhecidas. Recomenda-se uma frequência de pelo menos duas vezes por semana (variando de 3-7 dias/semana) com duração de 10 a 90 minutos ou 30-60 minutos (Mitchell, Beck et al., 2007, Mustian, Morrow et al., 2007, Neill, Belan et al., 2006, Dimeo, Rumberger et al., 1998, Dimeo, Schwartz et al., 2008, Mock, Pickett et al., 2001, Courneya, Segal et al., 2007, Losito, Murphy et al., 2006, Chang, Lai et al., 2008, Battaglini, Bottaro et al., 2006).

Os exercícios resistidos associados a exercícios aeróbicos também apresentam benefício no manejo da fadiga, tanto em pacientes com câncer como naqueles com esclerose múltipla (Neill, Belan et al., 2006, Dimeo, Schwartz et al., 2008, Losito, Murphy et al., 2006, Battaglini, Bottaro et al., 2006, Battaglini, Bottaro et al., 2004).

Os exercícios devem ser indicados para o tratamento da fadiga em pacientes em cuidados paliativos, pois a fadiga produz um ciclo onde a hipoatividade leva à diminuição do condicionamento e força muscular, gerando por sua vez menor tolerância a atividade física intensificando os sintomas da fadiga (Dimeo, Rumberger et al., 1998, Dimeo, Schwartz et al., 2008, Battaglini, Bottaro et al., 2006, Dimeo, 2001, Stasi, Abriani et al., 2003). Esse ciclo só é interrompido com a introdução de atividade física, melhorando assim o condicionamento e força muscular.

Apesar das evidências da efetividade dos exercícios aeróbicos no tratamento da fadiga, em oncologia, alguns autores argumentam que os exercícios não são atividades recomendadas para pacientes que apresentam metástases, imunodepressão, plaquetopenia ou febre (Mock, 2001, Barsevick, Newhall et al., 2008). Para estes pacientes, a fadiga deve ser controlada preferencialmente com medidas de conservação de energia (Barsevick, Dudley et al., 2004). Mas, deve-se destacar que há evidências da efetividade e segurança de exercícios de baixa intensidade (<55% da frequência cardíaca máxima) em pacientes com câncer de mama metastático, realizados com a paciente sentada 3 vezes/semana (Headley, Ownby et al., 2004).

MEDIDAS DE CONSERVAÇÃO DE ENERGIA

As medidas de conservação de energia visam reduzir o gasto energético que ocorre durante o desempenho de atividades de vida diária, cuidados com a casa, no trabalho, na locomoção e no cuidado de crianças, filhos, animais, etc. São indicadas principalmente para o tratamento da fadiga aguda relacionado à terapia antineoplásica, para pacientes com esclerose múltipla e parece ser o tratamento não-medicamentoso mais aplicável em pacientes em fase terminal. Em pacientes com câncer recebendo tratamento quimioterápico ou radioterápico as medidas de conservação de energia foram significativamente mais efetivas em diminuir a fadiga do que a não adoção destas medidas, quando avaliadas por ensaios clínicos controlados e randomizado (Barsevick, Dudley et al., 2004). Em pacientes com esclerose múltipla, o descanso e a delegação de execução de tarefas para outras

peças foram medidas de conservação de energia associados com diminuição da fadiga (Matuska, Mathiowetz et al., 2007). Entretanto, este foi um estudo observacional e não um ensaio clínico.

As evidências da efetividade das medidas de conservação de energia ainda são escassas, segundo revisões sistemáticas que analisaram estudos avaliando sua efetividade (Mitchell, Beck et al., 2007, Mock, 2004).

PROGRAMAS EDUCATIVOS, EDUCAÇÃO E ACONSELHAMENTO

Os programas educativos são geralmente direcionados para pacientes e familiares e visam fornecer informações relacionadas a medidas para conservação de energia; gerenciamento das atividades; suporte; aconselhamento para individualização do planejamento das atividades visando superar e amenizar a fadiga; as causas, fisiopatologia e evolução da fadiga durante o tratamento e a doença; estratégias para lidar com a fadiga, incluindo exercícios, como balancear atividades e repouso no dia-a-dia, estabelecimento de prioridades e delegação de tarefas, relaxamento; medidas de higiene do sono; cuidados com a alimentação e suplementação dietética; e manejo da anemia-relacionada à fadiga (Barsevick, Newhall et al., 2008, de Nijs, Ros et al., 2008, Flannagen and Bruera, 2004).

Nos estudos identificados, as orientações foram fornecidas individualmente ou em grupos, presenciais ou por teleconferência ou telefone, sendo geralmente fornecidos materiais educativos. Os programas são ministrados em três a dez sessões, com duração de 15 a 30 minutos cada uma, com atividades semanais com duração de cinco ou mais semanas, totalizando de cinco a dez horas (Mitchell, Beck et al., 2007, Neill, Belan et al., 2006, Barsevick, Dudley et al., 2004).

Há evidências da efetividade das atividades educativas e aconselhamento na redução da fadiga em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia e radioterapia e para pacientes com esclerose múltipla (Neill, Belan et al., 2006, Barsevick, Dudley et al., 2004). Entretanto, alguns estudos não observaram benefícios, sendo as evidências ainda contraditórias. Apesar dos resultados positivos não terem sido observados em todos os pacientes, não se pode contra-indicar o uso, pois os estudos que avaliaram a efetividade incluíram amostras heterogêneas (Mitchell, Beck et al., 2007). Desta forma, recomenda-se que pacientes e familiares sejam orientados e tenham suporte e aconselhamento, de modo presencial ou por telefone.

Não foram identificados estudos avaliando a efetividade da educação no paciente em cuidados paliativos, mas vale destacar que muitos dos pacientes incluídos nos estudos citados acima eram pacientes com doença metastática e com esclerose avançada.

INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS E COMPORTAMENTAIS

Em geral, as intervenções psicossociais incluem atividades tais como: terapia de suporte, informação e educação, manejo do estresse, treinamento de estratégias de enfrentamento e técnicas comportamentais. Para os pacientes que têm como contra indicação a realização de exercícios físicos, as intervenções psicossociais são particularmente úteis (Mustian, Morrow et al., 2007).

As intervenções psicossociais consistem em vários tipos de terapias multimodais, classificadas como: a) terapia comportamental-cognitiva, incluindo manejo de estresse e solução de problemas; b) terapia de suporte, que facilita a expressão de sentimentos e emoções; c) terapia comportamental, envolvendo treinamento de relaxamento e imaginação; d) aconselhamento, composto de psicoeducação e suporte; e) treinamento educacional, pela aquisição de informações, manejo e ajustamento emocional à experiência; f) massagens; e g) terapias restaurativas focadas na atenção e concentração em atividades agradáveis, de relaxamento ou valorizadas pelo indivíduo (Kangas, Bovbjerg et al., 2008). Os achados, a partir de uma revisão sistemática e de meta-análise, parecem indicar que a combinação de exercícios com intervenções psicossociais produzem benefícios clinicamente significantes para reduzir os níveis de fadiga em pacientes de câncer (Kangas, Bovbjerg et al., 2008).

Em revisão sistemática realizada para identificar intervenções psicossociais para a redução da fadiga em pacientes recebendo tratamento oncológico e avaliar as mais efetivas, identificou-se 27 estudos nas bases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), PUBMED, MEDLINE, EMBASE, CINAHL e PsycINFO. Com um total de 3.324 participantes, 7 deles reportaram efeitos significantes das intervenções. Estudos que objetivaram especificamente o manejo da fadiga obtiveram resultados significativamente melhores que estudos não-específicos. As principais intervenções adotadas nos estudos específicos para manejo da fadiga foram orientação sobre o sintoma, auto-cuidado e estratégias de enfrentamento (coping) e de conservação de energia. As intervenções usadas nos estudos não-específicos para manejo da fadiga abordaram a angústia psicológica, o humor e

os sintomas físicos. De forma geral, as intervenções variaram em duração e conteúdo (Goedendorp, Gielissen et al., 2009).

MEDIDAS PARA MELHORAR A QUALIDADE DO SONO

O uso da terapia cognitivo-comportamental (TCC) para otimizar a qualidade do sono foi avaliada por revisão sistemática que verificou que alguns estudos clínicos, entre estes três ensaios clínicos, demonstraram efetividade da TCC na diminuição da fadiga em pacientes com câncer (Mitchell, Beck et al., 2007).

As intervenções indicadas incluíram relaxamento (exemplo: relaxamento muscular progressivo e respiração), estratégias de higiene do sono e consolidação (exemplo: evitar cochilos de longa duração e no final do dia, limiar o tempo na cama apenas para dormir, etc.), terapias para estimular o controle (exemplo: ir para cama apenas quando realmente estiver com sono, usar a cama e o quarto apenas para dormir e sexo, estabelecer um horário para dormir e acordar, evitar consumo de caféina e atividades estimulantes no final do dia) e estratégias para diminuir a estimulação cognitiva-emocional (exemplo: usar pelo menos 1 hora para relaxar antes de ir para a cama e estabelecer uma rotina antes de dormir e usá-la todas as noites) (Mitchell, Beck et al., 2007, Barsevick, Newhall et al., 2008, de Nijs, Ros et al., 2008).

MEDIDAS DIETÉTICAS

A suplementação alimentar com nutrientes específicos e a restrição do consumo de alguns alimentos pode auxiliar na prevenção e tratamento da fadiga.

O consumo de suplementos associado a vitaminas mostrou benefício para controle da fadiga em pacientes com HIV/AIDS (Corless, Bunch et al., 2002). No que se refere ao controle da fadiga relacionada ao câncer em pacientes em cuidados paliativos, observou-se efeito positivo com a suplementação com altas doses de vitamina C (Yeom, Jung et al., 2007), mas ainda são necessárias mais avaliações para que se recomende o uso (Mitchell, Beck et al., 2007). Não foram identificados estudos que demonstraram efetividade da suplementação com outras vitaminas, embora a deficiência de vitamina B1, B12 e B6 seja associada a presença de fadiga em pacientes em cuidados paliativos (Radbruch, Strasser et al., 2008). Recomenda-se o aumento do consumo da vitamina D para pacientes com fraqueza muscular (Evans and Lambert, 2007), entretanto não há estudos clínicos confirmando sua efetividade e segurança em

pacientes com doenças que ameaçam a vida. Apesar dos benefícios observados com a suplementação com vitamina D e C, deve-se destacar que o uso de diário de suplementos multivitamínicos foi associado com piora da fadiga, em ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego realizado com pacientes com câncer de mama recebendo radioterapia (de Souza Fêde, et al., 2007).

Na fadiga em pacientes cardiopatas com insuficiência cardíaca em cuidados paliativos, a restrição de sódio (2000-2400 mg/ dia) e líquidos totais (1,5 L / dia) demonstrou efetividade. Mas, ainda não necessários mais estudos para confirmar a efetividade (Colín, Castillo et al., 2004).

A fadiga no paciente com doença avançada embora seja também associada à desidratação, o aumento do consumo de líquidos, via hidratação parenteral intravenosa (100 mL) ou subcutânea (100 mL), parece ser estratégia efetiva, não havendo diferença de efetividade entre as duas vias de administração (Bruera, Sala et al., 2005).

A creatina pode oferecer benefícios em termo de fadiga muscular e tolerância ao exercício, porém o período de tratamento e sua dosagem para pacientes com esclerose estão sendo avaliados (Ellis and Rosenfeld, 2004). A suplementação em curto prazo pode ser segura, mas o efeito da suplementação em longo prazo ainda é desconhecido. O uso da creatinina (10 mg/dia) vem sendo indicado para pacientes com esclerose e com doenças neurológicas e neuromusculares degenerativas, que requerem cuidados paliativos (Persky and Brazeau, 2001, Tarnopolsky and Martin, 1999, Walter, Lochmuller et al., 2000). Entretanto, as evidências da sua eficácia são inconclusivas. O uso da creatinina (20 mg/dia) também mostrou-se benéfico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Gordon, Hultman et al., 1995, Andrews, Greenhaff et al., 1998).

O aumento do consumo de óleos de peixe e oliva ou a suplementação com ácidos graxos Omega-3 mostraram efeito benéfico em reduzir fadiga em pacientes com câncer, com artrite reumatóide e esclerose múltipla (Mitchell, Beck et al., 2007, Neill, Belan et al., 2006, Weinstock-Guttmana, Baierb et al., 2005). O óleo de peixe foi consumido em cápsulas contendo 2,7 g de ácido eicosapentaenóico (EPA) e 1,8 g de ácido docosaexaenóico (DHA) ou como óleo no volume de 6g/dia (Neill, Belan et al., 2006, Weinstock-Guttmana, Baierb et al., 2005). O óleo de oliva também foi consumido no volume de 6 g/dia. A efetividade destas intervenções foi avaliada por ensaios clínicos não-cegos e estudos não-controlados. Desta forma, ainda são necessárias

mais evidências para apoiar a indicação da suplementação. Além disto, nos pacientes com câncer em cuidados paliativos a suplementação com Omega-3 foi associada à disgeusia e diarreia (Bruera, Strasser et al., 2003).

As dietas ricas em proteínas (hiperprotéicas) e calorias são recomendadas, especialmente para pacientes que apresentam desnutrição associada à fadiga (Ravasco, Monteiro-Grillo et al., 2005, Evans and Lambert, 2007). Estas podem ser oferecidas por modificações na dieta e também pela suplementação, podendo ser administrada por via oral ou enteral.

A restrição do consumo de alimentos ricos em açúcar e com elevada capacidade fermentativa, tais como açúcar, carboidratos refinados, fermento, alcoóis, cafeína, frutas ricas em açúcar e leite não se mostrou efetiva no controle da fadiga (Hobday, Thomas et al., 2008). Desta forma, no momento não há evidências que apoiem a recomendação de restrição de consumo destes alimentos.

Dietas ricas em carboidratos, ou seja, em torno de 60% da ingestão calórica total, também tem se mostrado úteis para melhorar a fadiga e a tolerância durante o exercício. Entretanto, ainda não há fortes evidências que assegurem a efetividade não aumento do consumo de carboidratos. Os nutricionistas recomendam, pois durante o exercício intenso, o carboidrato, que é o principal combustível para o músculo esquelético. O seu consumo mantém elevado o estoque muscular de carboidratos, senso um meio eficaz para prevenir o catabolismo muscular durante o exercício. Torna-se discutível se essa alta ingestão de carboidratos é necessária para pessoas com câncer. No entanto, em muitos pacientes oncológicos, deve-se considerar que as atividades diárias de rotina como caminhar podem se constituir em uma condição de atividade intensa (Lucía, et al., 2003).

Em adição, a simples modificação dietética no sentido de aumentar os estoques de glicogênio, promover a sua utilização lenta ou mudança de utilização do substrato carboidrato para ácidos graxos livres pode aumentar a resistência ao exercício físico e aliviar a fadiga em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Mancini, Benaminovitz et al., 1999).

O uso de nutracênicos como a carnitina, que está discutido como tratamento medicamentoso, e o guaraná do também mostrou-se efetivo no controle da fadiga em pacientes com câncer. Dados preliminares encorajadores em nosso meio foram obtidos com Paulinica cupana (Guaraná) (da Costa Miranda, Trufelli et al., 2009).

PRÁTICAS MEDITATIVAS E ESPIRITUAIS

Não foram identificados ensaios clínicos avaliando a efetividade das práticas espirituais na prevenção ou diminuição da fadiga. Entretanto, o seu uso seria indicado baseado nos benefícios indiretos produzidos sobre os sistemas cardiovascular, endócrino e imunológico. Através do sistema nervoso simpático e parassimpático, a prática da espiritualidade agiria diminuindo a frequência cardíaca, pressão sanguínea, produção de cortisol, e melhor vigilância e função das células de defesa. Isso por sua vez teria implicações na melhora da fadiga, pois atuaria diretamente nos seus mecanismos de ação (Seybold, 2007, Davidson, Kabat-Zinn et al., 2003, Kabat-Zinn, Massion et al., 1992, Kaplin and Bartner, 2005, Newberg, 2006).

A efetividade das práticas meditativas no manejo da fadiga vem sendo sugerida por alguns estudos realizados com pacientes com câncer, quando praticadas de uma a duas vezes por semana com duração média de 90 minutos, incluindo atividades de meditação, silêncio, yoga e relaxamento (Specia, Carlson et al., 2000, Carlson and Garland, 2005). Entretanto, ainda é necessário que ensaios clínicos controlados e randomizados sejam realizados para assegurar efetividade e melhor definição frequência, duração e atividades.

ACUPUNTURA E ACUPRESSÃO

Os benefícios da acupuntura e acupressão no controle da fadiga em pacientes com câncer em tratamento radioterápico e após quimioterapia foram demonstrados por três ensaios clínicos. A frequência de aplicação variou de 1 a 2 vezes por semana (Balk, Day et al., 2009, Vickers, Straus et al., 2004, Molassiotis, Sylt et al., 2007). Não foram identificados estudos avaliando a efetividade e segurança da acupuntura no controle da fadiga em pacientes em cuidados paliativos, mas como muitos pacientes em tratamento radioterápico e quimioterápico têm doença avançada, poder-se-ia também observar benefícios do uso em cuidados paliativos.

Em pacientes com esclerose múltipla a aplicação de pulsos eletromagnéticos em pontos de acupuntura resultou em melhora significativa da fadiga, quando administrados continuamente por 24 horas, no período de 4-8 semanas (Mostert and Kesselring, 2005).

MEDICINA ANTROPOSÓFICA E VISCUM ALBUM

A medicina antroposófica é uma prática médica integrativa de base vitalista, muito difundida na Europa Central (Alemanha, Suíça, Áustria), que

utiliza medicamentos naturais (fitoterápicos ou dinamizados) e recursos não medicamentosos (arte terapia, aplicações externas de banhos e compressas, massagens, movimentos rítmicos, arte terapia).

Um de seus principais medicamentos é o *Viscum album* (mistletoe) e vem sendo usado no tratamento complementar do câncer. O benefício do uso do *Viscum album* no controle da fadiga em pacientes com câncer foi relatado em revisão sistemática de estudos clínicos e observacionais (Kienle and Kiene, 2007) e também em ensaios clínicos e em coorte retrospectiva realizado com mulheres com câncer de mama, ovário e pulmão de não-pequenas células (Carlsson, Arman et al., 2006, Schumacher, Schneider et al., 2003, Piao, Wang et al., 2004).

O tratamento antropofísico incluindo o *Viscum album*, orientação dietética, arte terapia, eurtmia (movimentos rítmicos), massagem terapêutica e hidroterapia também mostrou-se efetivo no controle da fadiga e outros sintomas em pacientes com câncer de mama, quando avaliado em ensaio clínico controlado (Carlsson, Arman et al., 2006) e, também, no controle da fadiga em pacientes em cuidados paliativos, sendo esta melhora comprovada estatisticamente e percebida clinicamente pelos pacientes (Heusser, Braun et al., 2006). Entretanto, este foi um estudo observacional, sendo ainda necessário confirmar a efetividade do tratamento antropofísicos por estudos clínicos mais poderosos.

ARTE TERAPIA

Os benefícios da arte terapia utilizada isoladamente ou associada a tratamentos antropofísicos tem mostrado-se efetiva no controle da fadiga em pacientes com câncer e com doenças crônicas. As sessões de arte terapia avaliadas foram ministradas 2 ou mais vezes por semana sendo associada a diminuição significativa da fadiga e melhora da qualidade de vida (Stähle, 2001, Hamre, Becker-Witt et al., 2004). Todavia, a efetividade da arte terapia ainda precisa ser avaliada em ensaios clínicos com amostras mais expressivas e incluindo grupo controle.

FITOMEDICAMENTOS

Vários são os fitomedicamentos que são indicados tradicionalmente para fadiga. A efetividade destes tratamentos no controle da fadiga não-relacionada ao câncer ou em pacientes em cuidados paliativos tem sido sugerida por estudos de revisão (Panossian and Wikman, 2010, Kleijnen and Knipschild, 1992). Os fitoterápicos que apresentaram algum nível de evidência da efetividade foram o *Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus* (conhecido como ginseng siberiano), *Schisandra chinensis*, *Rhaponticum cartamoides*, *Oplopanax elatus*, *Panax ginseng* e

Ginkgo biloba (Panossian and Wikman, 2010).

As doses efetivas no controle da fadiga variam conforme o fitoterápico e entre os estudos. O *Eleutherococcus senticosus* reduziu fadiga quando administrado na dose de 300mg/dia, em pacientes hipertensos (Cicero, Derosa et al., 2004). O *Panax quinquefolius* (ginseng americano) administrado na dose de 1000 e 2000 mg/dia foi benéfico para pacientes com câncer (Barton, Soori et al.).

O consumo de plantas medicinais chinesas também apresentam indícios de benefício no controle da fadiga em pacientes com câncer de mama. Entretanto, segundo estudo de revisão sistemática foi identificado apenas um ensaio clínico que demonstrou redução da fadiga (Zhang, Liu et al., 2007). Em pacientes com câncer de colón e reto, revisão sistemática identificou apenas um estudo que observou redução significativa da fadiga (Taixiang, Munro et al., 2005).

HOMEOPATIA

Medicamentos homeopáticos raramente causam efeitos adversos importantes ou interações com medicamentos convencionais, por isso freqüentemente são usados como terapias complementares. A efetividade destes medicamentos no controle da fadiga foi observada em apenas um estudo clínico realizado com pacientes com câncer (Thompson and Reilly, 2002).

DISTRAÇÃO

A distração utilizando realidade virtual tem mostrado-se efetiva na diminuição da fadiga (Mitchell, Beck et al., 2007, de Nijs, Ros et al., 2008). Estas incluem a visualização e imersão em cenários com imagens dos oceanos, caminhadas em museus de arte e participação em jogos para solução de mistérios (Schneider, Prince-Paul et al., 2004). Não foram identificados estudos avaliando a efetividade de outras atividades de distração, tais como jogos, música, reuniões, assistir a filmes, entre outras. Apesar da ausência de estudos avaliando estas intervenções, estas podem certamente contribuir para promover um alívio transitório da fadiga e outros sintomas, sendo recomendadas pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2010).

MASSAGEM E TOQUE TERAPÊUTICO

O uso da massagem e toque terapêutico isolados ou associados têm alguma evidência de efetividade segundo estudos de revisão sistemática (Mitchell, Beck et al., 2007). Entretanto, os estudos ainda não apresentam

poder suficiente para comprovar a efetividade da massagem no controle de sintomas em pacientes em cuidados paliativos (Lafferty, Downey et al., 2006).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Não existe, até o momento, um consenso mundialmente aceito sobre o melhor tratamento farmacológico para a fadiga. No entanto, com o objetivo de facilitar a condução dos casos, especialmente quando as estratégias não medicamentosas não surtem o efeito desejado, desenhou-se as diretrizes a seguir através da seleção dos principais estudos na área e da análise da experiência clínica brasileira. As diretrizes não têm a pretensão de definir a conduta médica padrão a ser adotada na prática clínica, a qual deve ser baseada na experiência do médico, expectativas dos pacientes e familiares e disponibilidade local dos medicamentos. O objetivo deste Consenso é oferecer aos profissionais de saúde envolvidos no manejo da fadiga as opções que consideramos viáveis e efetivas, levando em conta a realidade brasileira.

TRATAMENTO DAS CAUSAS REVERSÍVEIS

O primeiro passo para o tratamento efetivo da fadiga é a correção de eventuais causas reversíveis, descritas anteriormente. Assim, a abordagem de quadros depressivos, anemia severa, desnutrição, dor, distúrbios do sono, entre outras, deve ser incentivada, adotando-se as estratégias terapêuticas pertinentes. O tratamento medicamentoso específico só deve ser considerado após a exclusão e/ou correção de outras causas.

TRATAMENTO ESPECÍFICO DA FADIGA

METILFENIDATO

O metilfenidato é o único medicamento específico estudado de forma mais ampla para o tratamento da fadiga. Em 2008 foi publicada uma metanálise envolvendo os dois principais estudos randomizados sobre a droga, envolvendo 264 pacientes, ambos controlados, duplo-cegos, com placebo (Minton ET AL, 2008). Nenhum deles demonstrou benefício consistente e significativo com o uso do metilfenidato. Um dos estudos inclusive sugeriu a realização de estudos mais amplos. A toxicidade observada foi considerada mínima. O metilfenidato foi também avaliado em estudos menores, envolvendo sobreviventes de câncer de mama (Hanna A, et AL, 2006), pacientes com câncer avançado (Sarhill et al, 2001)

e portadores de HIV (Breitbart W ET AL, 2001), com resultados positivos, mas cujo número de pacientes incluídos compromete os resultados.

Apesar da insuficiência de dados estatisticamente significativos, os dados encontrados em todos os estudos foram sugestivos de benefício clínico com a droga, sendo o metilfenidato amplamente aceito como opção válida para o tratamento da fadiga. A experiência clínica brasileira, embora ainda restrita, nos leva a recomendar o uso do metilfenidato para pacientes nos quais a fadiga persista como sintoma importante após as abordagens não medicamentosas e correção das causas reversíveis.

Embora a posologia a ser administrada não esteja definida, sugerimos a dose inicial de 10 mg via oral uma vez ao dia, podendo-se aumentar para 20 mg ao dia. O metilfenidato não deve ser utilizado em pacientes com sintomas de ansiedade, tensão, agitação, hipertireoidismo, arritmia cardíaca, angina grave, glaucoma, hipersensibilidade à droga, tiques motores, síndrome de Tourette. Os efeitos colaterais mais comuns, náuseas e cefaléia, podem ser minimizados através da ingestão do medicamento junto com alimentos e do uso de analgésicos comuns.

MODAFINIL

O modafinil, embora com evidências menos sólidas que o metilfenidato, tem sido estudado no manejo da fadiga relacionada ao câncer. Os estudos publicados, no entanto, são pequenos, e não randomizados e controlados. Assim, não recomendamos seu uso na prática clínica diária. Vale ressaltar que todos os estudos publicados envolvendo psicoestimulantes avaliaram seu uso por períodos curtos de tempo, em geral inferiores a um mês, deixando dúvidas a respeito de seu uso por tempo prolongado ou indeterminado.

Dois estudos prospectivos abertos de modafinil merecem citação: um estudo mostrou efeitos positivos na fadiga que persistiram por uma média de dois anos após o tratamento do câncer de mama (Morrow, 2005). Neste estudo, a intensidade da fadiga e outras medidas de qualidade de vida apresentaram melhora significativa após um mês de tratamento com modafinil. Outro estudo envolvendo 30 pacientes com tumores cerebrais malignos e benignos que foram tratados com cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia evidenciou que modafinil foi associado a melhora significativa nos escores de fadiga (Kaleita, 2005). Os efeitos adversos mais comumente relatados com o uso de modafinil foram cefaléia, infecção, náusea, nervosismo ansiedade e insônia, todos os quais foram geralmente leves. Cabe ressaltar que o

principal inconveniente que poderia limitar o uso de psicoestimulantes para a fadiga relacionada ao câncer é a supressão do apetite.

AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE

O agente mais frequentemente utilizado é a eritropoietina recombinante humana alfa. Em uma metanálise publicada em 2008, foram analisados 10 estudos sobre eritropoietina, com 5712 pacientes, todos eles com níveis de hemoglobina basais inferiores a 12 g/dL, e em sua maioria recebendo tratamento quimioterápico (Minton O ET AL, 2008). Apesar da grande variedade de populações e posologias (3000 a 40000 UI, de uma a três vezes por semana), observou-se melhora significativa da fadiga relacionada ao câncer quando se comparou a eritropoietina e o placebo. Embora não haja uma posologia consensual, sugerimos que a dose utilizada seja a mínima necessária pelo menor período de tempo possível, devido ao risco de eventos tromboembólicos.

Os agentes estimuladores da eritropoiese podem corrigir alguns casos de anemia e, conseqüentemente, melhorar a fadiga como sintoma da anemia. Os trabalhos científicos avaliam a melhora na fadiga e qualidade de vida como um desfecho secundário apenas, e dependente da correção da anemia (Bohlius J, 2006). O uso dos agentes estimuladores da eritropoiese está restrito aos pacientes com anemia ($Hb < 10g/dL$), em vigência de tratamento quimioterápico paliativo, ou em pacientes com anemia decorrente da insuficiência renal crônica.

O uso de agentes estimuladores da eritropoiese em indivíduos saudáveis causa aumento excessivo do hematócrito, o que pode associar-se a complicações cardiovasculares que põem a vida em risco (Bohlius J, 2006). Seu uso está contra-indicado na hipertensão arterial severa, gravidez e lactação. Não deve ser usado em crianças com menos de 2 anos, pois a experiência clínica é insuficiente até o momento. Deve ser usado cuidadosamente em tumores malignos, epilepsia, trombocitose, falha renal crônica e reconhecida hipersensibilidade à droga. O surgimento abrupto de cefaléia tipo enxaqueca pode ser sinal de alerta de uma crise hipertensiva ou síndrome tipo encefalínica. As deficiências de ferro e vitamina B 12 devem ser tratadas, sob o risco de redução da resposta à terapêutica antianêmica. A sobrecarga de alumínio pode comprometer a efetividade da eritropoietina. As plaquetas devem ser monitoradas a cada 8 semanas. Há descrito o caso de um paciente com reação anafilactóide.

Não há trabalhos randomizados com a fadiga como desfecho principal em pacientes não

anêmicos. A indicação para tratamento da fadiga não está em bula nem na recomendação dos consensos internacionais. Embora amplamente utilizada como dopagem ilegal em vários eventos esportivos, há pouca evidência de que os agentes estimuladores da eritropoiese possam melhorar a fadiga em pacientes em cuidados paliativos e que não apresentem anemia. Assim, não recomendamos o uso de agentes estimuladores da eritropoiese para o tratamento da fadiga como sintoma primário (sem anemia) em cuidados paliativos.

CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides mais frequentemente utilizados são prednisona, dexametasona e metilprednisolona. Embora não existam estudos randomizados controlados de grande impacto, a disponibilidade e grande experiência do uso dos corticosteróides para outras indicações levam grande parte dos profissionais da saúde a indicarem seu uso no tratamento da fadiga. Os corticosteróides parecem conferir benefício de curto prazo na redução da fadiga, mas estão associados a aumento de toxicidade em longo prazo (Haq SM, Butt M, 2007).

Uma vez instituída a corticoterapia, o paciente pode identificar benefícios dentro de um período de 2 a 3 dias com duração de até 4 semanas, quando então possíveis efeitos colaterais podem suplantar estes benefícios. A terapia deve ser individualizada a fim de contribuir com a melhora do desempenho do paciente. Sugerimos o uso de corticosteróides em situações em que se almeja benefícios rapidamente, em pacientes que não tenham contra-indicações para seu uso (úlceras pépticas, diabetes mellitus, hipertensão arterial mal controlada, psoríase, epilépticos e em tratamento de hipotireoidismo). A posologia adequada ainda é desconhecida, apesar da maior parte dos estudos utilizar doses equivalentes a 40 mg de prednisolona ao dia (Popiela T, 1989; Robustelli, 1989). Pode-se iniciar o tratamento com 20-40 mg de prednisona ao dia, ou 4 a 8 mg de dexametasona ao dia, com reavaliação dos sintomas em 2 a 3 semanas. A avaliação dos efeitos colaterais deve seguir os parâmetros já preconizados para o uso de corticosteróides em outras indicações.

L-CARNITINA

A quimioterapia pode afetar adversamente os níveis de L-carnitina, um importante micronutriente para o processamento de ácidos graxos de cadeia longa e produção de energia em células de mamíferos. Foram identificados três estudos envolvendo uso de L-carnitina no tratamento da fadiga relacionada ao câncer, todos

com desenhos prospectivos abertos com 12-50 participantes (Gramignano G, 2006; Graziano, 2002; Cruciani, 2004). Esses estudos observaram que, com o tratamento com L-carnitina (500-600 mg/dia) durante um período de 1 a 4 semanas em pacientes com câncer sem anemia significativa, houve aumento da concentração de carnitina livre no plasma e melhorou significativamente a fadiga e a qualidade de vida (Gramignano G, 2006; Graziano, 2002; Cruciani, 2004).

Os especialistas deste Consenso consideram necessários mais estudos para que se tenha mais segurança quanto ao uso de L-carnitina no controle de fadiga em Cuidados Paliativos, contudo, ressalta-se que tal tratamento é promissor.

ANTIDEPRESSIVOS

Muitos pacientes com doenças crônicas também apresentam sintomas depressivos. Estima-se que a prevalência de depressão maior acometa de 5 até quase 50%, dependendo dos métodos diagnósticos usados (Morrow GR, 2005). De forma geral, os antidepressivos mostram benefício no tratamento da fadiga decorrente da depressão.

A Bupropiona é um antidepressivo atípico, não relacionado aos antidepressivos tricíclicos ou aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, vem sendo usado para o tratamento da síndrome da fadiga crônica e da fadiga associada a esclerose múltipla (Duffy JD, 1994; Goodnick PJ, 1990; Goodnick PJ, 1992). Em dois estudos abertos, o uso de bupropiona de liberação controlada na dose de 100 a 300 mg/dia no tratamento da fadiga relacionada ao câncer foi associada com melhora no escore de fadiga dentro de 2-4 semanas do início do tratamento. Mais estudos placebo-controlados são necessários para estabelecer a eficácia da bupropiona no tratamento da fadiga.

Já em dois estudos randomizados duplo-cegos controlados com placebo, utilizando paroxetina (inibidor seletivo da recaptção da serotonina), demonstrou-se que este antidepressivo melhorou a depressão, mas não teve efeito na fadiga em pacientes recebendo quimioterapia (Morrow GR, 2003; Roscoe JA, 2005), sugerindo que o mecanismo causal subjacente para depressão e fadiga relacionada ao câncer são distintos. Da mesma forma, a fluoxetina e a sertralina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, não se mostraram eficazes para combater os sintomas de fadiga, e a demora (de semanas) em iniciar o efeito terapêutico fala contra seu uso em pacientes sem depressão clinicamente documentada. Estas medicações normalmente não elevam o humor em pessoas não deprimidas. Já os antidepressivos atípicos, tais como

a bupropiona, apresentam muitas propriedades farmacologicamente estimulantes e podem ser da maior utilidade para pacientes com fadiga (Workman EA, Short DD, 1993).

OUTROS TRATAMENTOS PROMISSORES

Estudos internacionais mostram que a utilização de medicamentos que possam interferir no processo inflamatório subjacente (Bower, 2002; Collado-Hidalgo, 2006; Jagger, 2008) como, por exemplo, medicações que interferem com a interleucina 1 (El-Osta, 2010) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF) (Tookman AJ, 2008), como é o caso de anticorpos monoclonais direcionados contra esta citocina, poderão ter no futuro um papel no tratamento da fadiga relacionada ao câncer. Ainda, o acetato de megestrol demonstrou reduzir a fadiga e aumentar níveis de energia, apetite, e sensação de bem-estar em pacientes com câncer avançado (Bruera E, 1998).

FADIGA EM PEDIATRIA

Após discussões entre os especialistas envolvidos na elaboração deste Consenso, decidiu-se que fadiga em pediatria será definida da mesma forma que fadiga em adultos, ou seja, fadiga em cuidados paliativos é uma sensação subjetiva e persistente de cansaço, exaustão física, emocional e/ou cognitiva, desproporcional à atividade recente, que não melhora com repouso e sono e que interfere nas atividades de vida cotidiana.

Os primeiros estudos acerca do sintoma fadiga em crianças foram realizados por duas enfermeiras Marilyn Hockenberry-Eaton e Pamela Hinds, após a observação clínica da sua presença, importância e o quanto afetava a qualidade de vida das crianças em tratamento oncológico. Desenvolveram um programa de estudo com o objetivo de identificar e definir o sintoma, e avaliar tanto fatores que contribuem, como fatores que ajudam no alívio do sintoma. Os fatores encontrados foram: ambientais, comportamentais, culturais e familiares, e relacionados ao tratamento (Hockenberry-Eaton e Hinds, 2000; Hinds e Hockenberry-Eaton, 2001).

Em reviso de literatura, que analisou 62 artigos e 2 capítulos de livros, observou-se que fadiga em crianças portadoras de condições crônicas consiste em uma experiência subjetiva de cansaço ou exaustão, multidimensional, que inclui aspectos físico, psicológico, emocional, social e espiritual (Margaret McCabe, 2009). A fadiga tem impacto na qualidade de vida da criança e da respectiva família.

Tanto para as crianças como para os adolescentes, é importante considerar que os períodos de

hospitalização, os tratamentos realizados, os períodos de sono interrompidos, o barulho dentro do hospital e a quebra da rotina de suas atividades também são situações que contribuem para intensificar o aspecto multidimensional da fadiga (Davies B et al, 2002). Outros fatores identificados pelas crianças como sendo demandas de ordem mental, como a presença constante de pessoas ao seu redor, o permanecer sempre alerta e a excessiva conversa e explicações de toda a equipe de saúde, durante os períodos de internação, também contribuem para a fadiga (Davies B et al, 2002). A linguagem corporal da criança e do adolescente, a passividade diante dos acontecimentos, o manter-se quieto, movimentar-se vagarosamente, a falta de concentração e a irritabilidade também sinalizam para a família e para a equipe de saúde, a presença da fadiga, devendo todas as possíveis causas serem investigadas.

Os adolescentes descrevem fadiga como responsável por alterações fisiológicas, emocionais, psicológicas e da imagem corporal, o que restringe suas atividades físicas e mentais e conseqüentemente aumenta a necessidade de repouso. Algumas sugestões feitas por adolescentes, como períodos de descanso durante a hospitalização, atividades que mantenham suas mãos ocupadas, terapia ocupacional, medicações que os ajudem dormir e transfusões sanguíneas podem ser utilizadas e seguidas para o alívio da fadiga (Hockenberry-Eaton et al., 1999).

A fadiga é um sintoma comum em doenças crônicas da infância, contudo, são raros os estudos que comprovam numericamente esta informação. Classicamente, considera-se que a fadiga na criança pode estar relacionada a uma combinação de fatores que incluem a presença de anemia, náusea e vômito, anorexia, constipação ou diarreia, sintomas cardiopulmonares, desidratação, depressão, ansiedade, distúrbios endócrinos como hipotireoidismo, diabetes mellitus, hipóxia, distúrbios metabólicos, distúrbios do sono; sintomas não controlados como dor, nutrição pobre, além de efeitos colaterais de medicações. Outras possíveis causas de fadiga na população pediátrica podem ser relacionadas a doença de base (câncer, insuficiência renal, hepática, cardíaca, etc) e ao tratamento da doença (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, etc).

Sendo assim, pacientes, familiares e equipe de saúde deverão compreender a causa e não apenas conhecer o sintoma. A educação para melhorar a detecção precoce da fadiga, seu diagnóstico, tratamento e estratégias de controle, é fundamental para a manutenção da qualidade de vida das crianças, adolescentes e suas famílias.

AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE FADIGA

A avaliação da fadiga também deve ser considerada importante durante a terminalidade, com o objetivo de proporcionar estratégias para o alívio deste sintoma e garantir conforto e bem estar à criança e ao adolescente. A avaliação e o diagnóstico de fadiga devem ser baseados no relato da criança/adolescente sobre seus sintomas, de forma objetiva (comportamento) e subjetiva (escalas de avaliação). Identificar sua etiologia é essencial para determinar a intervenção necessária.

A avaliação da fadiga deve incluir exames laboratoriais úteis para investigar suas possíveis causas, tais como: hemograma, dosagem sérica de sódio, potássio, cálcio, magnésio, glicose, uréia, creatinina, enzimas hepáticas, hormônios, e nível sérico de drogas (fenitoína, digoxina).

INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DE FADIGA EM PEDIATRIA

A avaliação da fadiga em pediatria tem sido realizada de acordo com presença ou ausência deste sintoma e de acordo com sua intensidade, baseada em escores obtidos através da utilização de questionários auto-aplicativos. A elaboração da grande maioria deles foi fundamentada em pacientes adultos. Assim como os instrumentos elaborados para avaliação de adultos, em pediatria também devem ter aplicabilidade na prática diária. Devem ser passíveis de serem respondidos em um curto intervalo de tempo, assim como devem ser sensíveis para detectar alterações no sintoma no decorrer do tempo.

A avaliação dos pais e da equipe de saúde acerca deste sintoma na criança também deve ser realizada, assim como a avaliação dos fatores desencadeantes e de melhora percebidos por eles. A seguir serão apresentados os instrumentos disponíveis mundialmente para avaliação de fadiga em crianças.

Em 2003, construiu-se a Childhood Fatigue Scale -CFS, primeira escala elaborada para avaliação da fadiga na criança com câncer (HOCKENBERRY et AL, 2003), segundo os preceitos para avaliação de fadiga. Esta escala é um questionário de 14 itens divididos em duas etapas. Na primeira é realizada uma avaliação da frequência da fadiga, e a criança responde se apresentou ou não alguma experiência na última semana. Se a resposta foi positiva, a segunda etapa do questionário é aplicada, na qual a intensidade do problema é avaliada. Nesta, a criança responde o quanto o sintoma a incomodou na última semana. Como uma avaliação adicional, sete questões são aplicadas para se determinar os

fatores causais deste sintoma, também relacionados à última semana. Este instrumento não está validado para uso no Brasil.

A escala utilizada para os pais, Parent Fatigue Scale - PFS, é composta por duas partes. A primeira parte é composta por 18 itens que abordam a percepção dos pais sobre a experiência do sintoma sentido pelo filho na última semana, e a segunda parte é composta por 18 itens que avaliam as possíveis causas do sintoma. A escala utilizada para a equipe é composta por nove itens que avaliam a percepção da equipe sobre a fadiga do paciente na última semana. Com o uso deste instrumento o sintoma fadiga foi dimensionado em redução de energia, inabilidade para trabalhar, alteração de humor (HOCKENBERRY et al. 2003). Esta escala já foi traduzida para o português, porém não foi validada.

O PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, instrumento composto por 18 itens que avalia a percepção da fadiga no último mês, pela criança e pelos seus pais, foi desenvolvido seguindo o modelo utilizado para avaliação da qualidade de vida do PedsQL™ - Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 1.0). O instrumento PedsQL™ - Multidimensional Fatigue Scale têm sido utilizado para avaliação do sintoma fadiga em diferentes grupos de crianças e adolescentes com patologias crônicas como fibromialgia (VARNI et al, 2007), tumor de sistema nervoso central e leucemia linfóide aguda (MEESKE et al, 2004), artrite reumatóide juvenil (RINGOLD S et al, 2009), doenças reumatológicas (VARNI et al, 2004), pacientes obesos (VARNI et al, 2009), Diabetes Tipo I (VARNI et al, 2009), Doença Intestinal Inflamatória Crônica (MARCUS et al, 2009), Esclerose Múltipla (MacALLISTER et al, 2009), e crianças com dor crônica (GOLD JI, 2009). No Brasil, o PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale foi validado para avaliação de fadiga em crianças com câncer (Silva, 2009).

Os três domínios abordados pelo PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale são: 1) Cansaço geral, por exemplo, “eu me sinto cansada”, “eu me sinto fisicamente fraco/a”; 2) Cansaço com relação ao sono/descanso, por exemplo, “eu durmo muito”, “eu passo muito tempo na cama”; 3) Cansaço mental, por exemplo, “eu tenho dificuldade para prestar atenção nas coisas”, “eu tenho dificuldade para me lembrar de mais de uma coisa de cada vez”. Cada item recebe uma pontuação de 0-4 de acordo com sua intensidade (0: nunca, 1: quase nunca, 2: algumas vezes, 3: muitas vezes, 4: quase sempre). Esses valores são convertidos em uma nova escala que varia de 0-100 (0 = 100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Faz-se a somatória de todas as respostas e divide-se pelo

total de respostas. Desta maneira é encontrada a pontuação final para cada domínio, e quanto maior o escore obtido, menos fadiga a criança apresenta (VARNI et al. 2002).

TRATAMENTO

Dentro deste contexto, assim como no tratamento de fadiga em adultos, percebe-se que a abordagem da fadiga é multidisciplinar e deve envolver medidas não-medicamentosas e medicamentosas.

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

A fadiga limita de forma significativa as atividades diárias e reduz a capacidade de trabalho. Na situação de doença avançada o objetivo básico para o controle da fadiga é manter a capacidade funcional do paciente e minimizar as perdas.

O manejo da fadiga compreende estratégias que visam a manter ou aumentar os níveis de energia dos pacientes. Essas estratégias podem ser resumidas em: organização dos momentos de descanso/sono, nutrição, uso de terapias complementares, de atividades de lazer e educação/aconselhamento psicológico. Todas as intervenções devem ser discutidas com o paciente, seus familiares e amigos, respeitando as habilidades e os interesses individuais. Com planejamento adequado é possível aproveitar melhor a energia de cada paciente.

Deve-se planejar os momentos de repouso. Os pacientes necessitam de uma boa noite de sono e acordar todos os dias no mesmo horário. Para otimizar a energia, o doente deve planejar as atividades que irá realizar no dia estabelecendo prioridades. O descanso diurno não deve atrapalhar o sono noturno, pois o descanso inapropriado ou prolongado pode aumentar a intensidade da fadiga. Vale lembrar que “descanso” para uma pessoa pode não significar o mesmo para outra, daí a importância de se detalhar as orientações sobre descanso/repouso.

As terapias complementares são cada vez mais aceitas em todo o mundo, porém, algumas vezes, englobam terapias tradicionais como o uso de meios físicos, técnicas cognitivo-comportamentais e psicoterapias.

Atividades de lazer são essenciais para ocupar terapeuticamente o doente. Grupos de ajuda, atividades de leitura, passeios, trabalhos domésticos, conversas, podem ser benéficos.

Educação é fundamental para a adaptação do paciente à fadiga. O aconselhamento e a abordagem psicoterapêutica descrita a seguir, deveriam ser ação dos profissionais iniciada desde o primeiro encontro, voltado não só aos pacientes, mas também aos seus cuidadores.

INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS E COMPORTAMENTAIS

A fadiga tem causas físicas e emocionais associadas e que se manifestam concomitantemente no paciente. Em pediatria, para abordar a origem da fadiga e a forma como ela incide no paciente, deve-se tomar a família como parte fundamental dos cuidados direcionados na prática hospitalar. Sabe-se que a fadiga pode ser atribuída a quadros de dor e sofrimento prolongado. Sintomas de fadiga na criança ou em uma mãe não são a mesma coisa, e entender isso muitas vezes só é possível em consultas com propósito de escutar a família de forma prolongada.

A equipe de saúde deve sempre ter o cuidado de programar estratégias que aliviem a situação de passividade e de medo as quais pacientes e famílias estão expostas, pois essa é uma grande causa de fadiga. A sensação de descontrole frente à doença, o tratamento e as invasões no corpo que ele causa e as decisões tomadas pela equipe de saúde que desconsideram a opinião e participação da família causam fadiga. Para aliviar esse processo, psicólogos devem trabalhar com uma clínica que direcione uma escuta sobre os medos e as fantasias que estão associadas ao tratamento e as manipulações no corpo e para os desejos da criança e da família. Também devem trabalhar em um grupo multidisciplinar, fazendo com que elementos peculiares de cada paciente sejam incorporados na prática de outros profissionais, e que o objetivo dessa comunicação seja justamente diminuir a sensação de impotência, incapacidade, e desespero prolongado que é comum em situações de grande estresse. O psicólogo auxilia no processo de conscientização que estimula as famílias a buscarem junto com a equipe várias propostas disponíveis no hospital que possam servir de auxílio no período de tratamento; aposta na capacidade do ser humano de permanecer ativo até o último momento. A existência de uma boa comunicação entre os profissionais e pacientes permite que novas propostas como abordagens não farmacológicas possam ser conhecidas e avaliadas em conjunto garantindo que o tratamento médico em vigor não seja prejudicado. Com efeito, a literatura mostra estudos sobre o amplo uso de terapias complementares pelos pacientes oncológicos, essencialmente em situações de angústia, depressão ou de sintomas físicos mal controlados e sem a devida participação da equipe de saúde. Pacientes se queixam com frequência da falta de disponibilidade dos médicos em escutarem “suas histórias”, prejudicando o estabelecimento de uma relação

de compreensão e confiança. O grupo de cuidados paliativos deve ter um caráter multidisciplinar, para que o conceito de respeito pelo paciente que só se dá pela condição de conhecer os desejos de cada família se propague para todas as áreas em que profissionais irão atuar.

Para concluir, pode-se pensar que existem várias formas de se abordar a questão da fadiga, no entanto, é necessário saber diante de qual demanda se encontra. Caso haja desconhecimento, corre-se o risco de recomendar massagens e acupuntura para uma criança que não suporta mais o toque no corpo e está fatigada pelo desespero de sua mãe.

ABORDAGEM DA TERAPEUTA OCUPACIONAL

Considerando a visão de saúde funcional e ocupacional de um indivíduo afirmada pela terapia ocupacional, conseguimos abstrair preceitos para fundamentar um programa de atenção ao controle de sintomas importantes como a fadiga para pacientes em cuidados paliativos. A partir de avaliação da Terapia Ocupacional quanto ao cotidiano de vida funcional do sujeito, baseado no levantamento de atividades cotidianas vigentes na realidade do sujeito que apresenta sinais ou fadiga já diagnosticada, pode-se inferir dados necessários para controle das atividades físicas relacionadas com o auto cuidado (AIVDs), vida prática (AVPs) e vida de lazer (AVLs).

Na oncologia pediátrica, o terapeuta ocupacional costuma usar o Índice de Bartell, ou Índice de Katz (Katz, 2010), ou mesmo a Classificação Internacional de Funcionalidade adaptada (CIF, 2010), aliando um dimensionamento das capacidades funcionais residuais da criança. Esses instrumentos de screening e avaliação fornecem dados básicos para o planejamento da intervenção, pois a partir daí poderá se dizer em que medida as atividades do cotidiano devem ser alteradas ou preservadas, no sentido de atingir-se o controle da fadiga.

Os protocolos de Conservação de Energia estão diretamente relacionados com os casos de fadiga na doença avançada, pois o “balanço” do gasto energético é mais um instrumento terapêutico para o controle deste sintoma.

Outro aspecto de relevância para o controle da fadiga nos casos oncológicos pediátricos, é informar ao paciente as técnicas de relaxamento muscular apropriadas, que podem ser um coadjuvante no processo de desaceleração da carga motora diária.

Algumas destas técnicas são aplicáveis com crianças, aliando algum recurso lúdico ou imaginário do universo infantil favorecedores de

um processo induzido, com suporte do terapeuta. Já em adolescentes e adultos jovens, dispomos de técnicas auto aplicáveis de fácil assimilação, que são introduzidas no protocolo de intervenções juntamente ao controle das AIVDs e AVPs, e também à conservação de energia.

MEDIDAS DIETÉTICAS

As necessidades nutricionais são definidas por quantidade de energia e nutrientes biodisponíveis nos alimentos que um indivíduo deve ingerir para suprir as suas necessidades fisiológicas diárias (MARCHIONI, D.M.L., 2002). Sendo assim, tanto para avaliar como para planejar dietas, é preciso conhecer as necessidades de nutrientes, bem como estimar a ingestão dos mesmos, procedentes de alimentos e de outras fontes, tais como água e de suplementos nutricionais. Também, é importante calcular a necessidade estimada de energia (EER - Estimated Energy Requirement) que é definida como a ingestão dietética estimada para manter um balanço energético saudável, peso normal de indivíduos em relação à idade, gênero, peso, altura e nível de atividade física coerente com a boa saúde.

Na avaliação e planejamento das dietas de indivíduos saudáveis ou um grupo, segundo o estágio de vida e gênero, utiliza-se as DRIs (Dietary Reference Intakes), que são valores de referência correspondentes às quantidades estimadas da ingestão de nutrientes. Por não haver dados específicos sobre medidas dietéticas para o controle de fadiga para a população pediátrica, considerou-se importante apresentar a regra básica de orientação nutricional. Para os macronutrientes estabelece-se: para os carboidratos de 45-65%, para os lipídeos de 20-35%, para as proteínas de 10-35% das calorias. Para os micronutrientes deve-se atingir 100% das necessidades diárias de acordo com as recomendações (TRUMBO, P, 2002).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Há dados muito escassos em relação ao tratamento medicamentoso da fadiga em pediatria. Em geral, os antidepressivos estão bem indicados quando na presença de depressão maior associada, variando em função do diagnóstico da comorbidade psiquiátrica.

PSICOESTIMULANTES

Há dados limitados na população adulta e pediátrica, extrapolados de estudos quanto ao uso de medicamentos psicoestimulantes para tratamento da sonolência induzida pelo uso de opióides (Bruera, 1992; Bruera, Miller, ET AL,

1992; Yee, Berde, 1994), sendo comum na prática clínica realizar rodízio de opióides na tentativa de controle deste sintoma. Considerando que o uso de dextroamfetamina ou metilfenidato podem ser importantes aliados na melhora dos sintomas físicos de fadiga, utiliza-se na população infantil dose inicial de 0,1 mg/Kg duas vezes ao dia, dose que poderá ser gradualmente aumentada por incrementos de 0,05-0,1 mg/Kg até o máximo de 0,5 mg/Kg em duas tomadas ao dia, conforme a necessidade. Efeitos colaterais incluem agitação, distúrbios do sono e anorexia (WHO, 1998).

CORTICOSTERÓIDES

Vários estudos associam o uso da dexametasona com eventos adversos comportamentais, incluindo mania, psicose, alteração do sono e fadiga (Bostrom, 2003). Yeh et al estudaram em 48 pacientes pediátricos a relação entre fatores clínicos (incluindo valor de hemoglobina, agentes quimioterápicos, e uso de corticosteróides) e mudanças no padrão de fadiga antes e nos dez dias que se seguiram ao início de novo ciclo de quimioterapia em crianças com câncer, através de um estudo prospectivo longitudinal, avaliando o auto-relato das crianças e dos pais (Yeh et AL, 2008). Os achados do estudo evidenciaram que a queixa de fadiga, quer seja dos pacientes, quer seja dos pais, variaram significativamente em função do tempo, uma vez que os pacientes queixavam-se de mais fadiga nos primeiros dias após o início do ciclo de quimioterapia. O uso de corticosteróides e os valores de hemoglobina foram associados com aumentos significativos na fadiga que foram sustentados por vários dias e atingiu o nível mais alto de fadiga no quinto dia para aqueles recebendo corticosteróide simultaneamente. A associação de agentes quimioterápicos com fadiga variou entre o auto-relato dos pacientes e o relato dos pais, mas o tipo de quimioterapia usada não foi associado com a maior parte das mudanças no padrão de fadiga.

L-CARNITINA

Os prejuízos potenciais da deficiência de carnitina na fadiga induzida pela quimioterapia está sendo tema de muitas pesquisas (Dodson et al, 1989; Breikreutz et al, 2000; Peluso et al, 2000). Na espécie humana, a carnitina provém da ingesta alimentar ou da biossíntese da lisina e da metionina e assume papel central no metabolismo energético. A carnitina é produzida no fígado e nos rins, armazenada na musculatura esquelética, e excretada principalmente através da urina. A quimioterapia causa disfunção

do sistema carnitina, contribuindo para uma condição de astenia (Dodson et al, 1989; Heuberger, W, 1998; Marthaler, N.P.,1999). A deficiência de carnitina é um dos mecanismos que contribuem para a fadiga relacionada ao câncer por interferir na síntese do trifosfato de adenosina. Em estudo sobre fadiga e carnitina em 67 pacientes (crianças e adolescentes) provenientes de dois centros oncológicos, antes e após quimioterapia com ifofosfamida, cisplatina ou doxorubicina (Hockenberry, J.M., 2009), os autores encontraram correlação significativa entre a incidência aumentada de fadiga e decréscimo de carnitina após uma semana de quimioterapia. O decréscimo de carnitina e o aumento da fadiga ocorreram após 1 ou 2

ciclos de quimioterapia. Este estudo fornece suporte para a relação entre carnitina e fadiga em crianças/adolescentes com câncer. A dose pediátrica para deficiência primária de carnitina foi de 50 a 100 mg/Kg/dia dividida em duas a três vezes por dia, com dose máxima de 3 gramas/dia (Hockenberry, J.M., 2009).

A suplementação de Levocarnitina parece restabelecer o nível de carnitina normal no plasma e resolveu sua deficiência sintomática com excelente tolerabilidade ao tratamento (Baker et al, 1993). Em pacientes submetidos a hemodiálise, a suplementação de levocarnitina aumentou a concentração plasmática de carnitina e melhorou a fadiga relatada pelos pacientes (Brass et al, 2001).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrews R, Greenhaff P, Curtis S, Perry A, Cowley AJ. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:617-22.
- Arantes ACLQ. Fadiga em Cuidados Paliativos em: Livro Cuidado Paliativo. Brasil: CREMESP; 2008; p 478-483
- Baker, H., Frank, O., DeAngelis, B., Baker, E.R. (1993) Absorption and excretion of L-carnitine during single or multiple dosings in humans. *Int J Vitam Nutr Res* 63: 22-26.
- Balk J, Day R, Rosenzweig M, Beriwal S. Pilot, randomized, modified, double-blind, placebo-controlled trial of acupuncture for cancer-related fatigue. *J Soc Integr Oncol*. 2009 Winter;7(1):4-11.
- Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1302-10.
- Barsevick AM, Newhall T, Brown S. Management of cancer-related fatigue. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008;12(5 Suppl):21-5.
- Barton DL, Soori GS, Bauer BA, Sloan JA, Johnson PA, Figueras C, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer*. Feb;18(2):179-87.
- Battaglini C, Bottaro M, Dennehy C, Barfoot D, Shields E, Kirk D, et al. The effects of resistance training on muscular strength and fatigue levels in breast cancer patients. *Rev Bras Med Esporte*. 2006;12(3):153-58.
- Battaglini CL, Bottaro M, Campbell JS, Novaes J, Simão R. Physical activity and levels of fatigue in cancer patients. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(2):98-140.
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. Art. No.: CD003407(3).
- Bostrom, B.C., Sensel, M.R., Sather, H.N., et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003; 101:3809-3817.
- Bower JE, Ganz PA, Aziz N (a). Altered cortisol rhythms and fatigue in breast cancer survivors. *Psycho neuroendocrinology* 2005; 30: 92-100.
- Bower JE, Ganz PA, Aziz N (b). Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom Med* 2005; 67: 277-80.
- Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64:604-611.
- Brass, E.P., Adler, S., Sietsema, K.E., Hiatt, W.R., Orlando, A.M., Amato, A (2001) Intravenous L-Carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37: 1018-1028.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med*. 2001;161:411-420
- Breitkreutz, R., Babylon, A., Hack, V., Schuster, K., Tokus, M., Bohles, H., Hagmuller, E., Edler, L., Holm, E., Droge, W. (2000) Effect of carnitine on muscular glutamate uptake and intramuscular glutathione in malignant diseases. *Br J Cancer* 82: 399-403.
- Bruera E, Ernst S, Hagen N et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: A randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998;2:74-78.
- Bruera E, Sala R, Rico MA, Moyano J, Centeno C, Willey J, et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2366-71.
- Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:129-34.
- Bruera, E., Faisinger, R., MacEachern, T., and Hanson, J. (1992). The use of methylphenidate in patients with incident pain receiving regular opiates: a preliminary report. *Pain* 50, 75-7.
- Bruera, E., Miller, M.J., Macmillan, K., and Kuehn, N. (1992). Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 48, 163-6.
- Carlson LE, Garland SN. Impact of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on sleep, mood, stress and fatigue symptoms in cancer outpatients. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2005;12(4):278-85.
- Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. A Five-year Follow-up of Quality of Life in Women with Breast Cancer in Anthroposophic and Conventional Care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006 Dec;3(4):523-31.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385-91.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37 (2): 147-53.
- Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2008 May;35(5):524-34.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363:978-88
- Cheville A. Cancer-related fatigue. *Phy Med Rehabil Clin N Am*. 2009;20:405-16.
- Cho HJ, Costa E, Menezes PR, Chalder T, Bhugra D, Wessely S. Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. *J Psychosom Res* 2007; 62(3): 301-4.
- Cicero AF, Derosa G, Brillante R, Bernardi R, Nascetti S, Gaddi A. Effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* maxim.) on elderly quality of life: a randomized clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004(9):69-73.
- CIF, Código Internacional de Funcionalidade - www.cepde.rj.gov.br/cif.doc (acesso em 10/05/2010).
- Colín RE, Castillo ML, Orea TA, Rebollar GV, Narváez DR, Asensio LE. Effects of a nutritional intervention on body composition, clinical status, and quality of life in patients with heart failure. *Nutrition*.

- 2004;20(10):890-5.
34. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2759-2766.
 35. Corless IB, Bunch EH, Kempainen JK, Holzemer WL, Nokes KM, Eller LS, et al. Self-Care for Fatigue in Patients With HIV *Oncol Nurs Forum.* 2002;29(5).
 36. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4396-404.
 37. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, Fleishman S, Lapin J, Klein E, Lesage P, Portenoy R, Esteban-Cruciani N. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Nov;1033:168-76. *PubMed PMID:* 15591014.
 38. CTC 3.0
 39. da Costa Miranda V, Trufelli DC, Santos J, Campos MP, Nobuo M, da Costa Miranda M, et al. Effectiveness of guaraná (Paullinia cupana) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. *J Altern Complement Med.* 2009;15(4):431-3.
 40. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine.* 2003;65:564-70.
 41. Davies B, Whitsett SF, Bruce A, McCarthy P. A typology of fatigue in children with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing.* 2002; 19 (1): 12-21.
 42. de Nijs EJM, Ros W, Grijpdonck MH. Nursing intervention for fatigue during the treatment for cancer. *Cancer Nursing.* 2008;31(3):191-206.
 43. de Souza Fêde AB, Bensi CG, Trufelli DC, de Oliveira Campos MP, Pecoroni PG, Ranzatti RP, et al. Multivitamins do not improve radiation therapy-related fatigue: results of a double-blind randomized crossover trial. *American Journal of Clinical Oncology.* 2007;30(4):432-6.
 44. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Apr;30(4):475-8.
 45. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann Oncol.* 2008 Aug;19(8):1495-9.
 46. Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer.* 2001 Sep 15;92(6 Suppl):1689-93.
 47. Dodson, W.L., Sachan, D.S., Krauss, S., Hanna, W. (1989) Alterations of serum and urinary carnitine profiles in cancer patients: hypothesis of possible significance. *J Am Coll Nutr* 8: 133-142.
 48. Duffy JD, Campbell J. Bupropion for the treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1994;35:170-171.
 49. Ellis AC, Rosenfeld J. The Role of Creatine in the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Neurodegenerative Disorders. *CNS Drugs.* 2004;18(14):967-80.
 50. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful Treatment of Castleman's Disease with Interleukin-1 Receptor Antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther.* 2010 May 25.
 51. Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(Suppl):S29-S46.
 52. Fini A. Características da fadiga de pacientes com insuficiência cardíaca. [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2008.
 53. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schleich WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 1): S79-83.
 54. Fitch MI, Bunston T, Mings D, Sevean P, Bakker D. Evaluating a new clinical assessment tool: The Fatigue Pictogram. *Support Care Cancer.* 2003;11(6):403.
 55. Flannagan PE, Bruera M. M.D. Anderson's Guide to Palliative Care for Nurses. Houston (Texas): M.D. Anderson Cancer Center; 2004.
 56. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006953.
 57. Gold JJ, Mahrer NE, Yee J, Palermo TM. Pain, fatigue, and health-related quality of life in children and adolescents with chronic pain. *Clin J Pain.* 2009 Jun;25:407-12.
 58. Goodnick PJ, Sandoval R, Brickman A et al. Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:834-838.
 59. Goodnick PJ. Bupropion in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 1990;147:1091.
 60. Gordon A, Hultman E, Kaijser L, Kristjansson S, Rolf CJ, Nyquist O, et al. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res* 1995;30:413-8.
 61. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006;22:136-145.
 62. Graziano F, Bissoni R, Catalano V, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anemic cancer patients. *Br J Cancer* 2002;86:1854-1857.
 63. Hamre HJ, Becker-Witt C, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic therapies in chronic disease: the Anthroposophic Medicine Outcomes Study (AMOS). *Eur J Med Res.* 2004 Jul 30;9(7):351-60.
 64. Hanna A, Sledge G, Mayer ML, et al. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer.* 2006;14:210-215
 65. Haq SM, Butt M. Câncer related fatigue during the cancer journey. *Eur J of Palliative Care.* 2007; 14(3):96-98
 66. Headley J, Ownby KK, John LD. The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31:977-83.
 67. Herrinton IJ, Neslund-Dudas C, Rolnick SJ, Hornbrook MC, Bachman DJ, Darbinian JA, et al. Complications at the end of life in ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34 (3): 237-43.
 68. Heuberger, W., Berardi, S., Jacky, E., Pey, P., Krahenbuhl, S. (1998) Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. *Eur J Clin Pharmacol* 54: 503-508.
 69. Heusser P, Braun SB, Bertschy M, Burkhard R, Ziegler R, Helwig S, et al. Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: II. Quality of life during and after stationary treatment, and subjective treatment benefits. *Forsch Komplementmed.* 2006 Jun;13(3):156-66.
 70. Hinds P, Hockenberry-Eaton M. Developing a research program on fatigue in children and adolescents diagnosed with cancer. *J Paed Oncol Nurs* 2001; 18(2):3-12.
 71. Hobday RA, Thomas S, O'Donovan A, Murphy M, Pinching AJ. Dietary intervention in chronic fatigue syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(2):141-9.
 72. Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, Bryant R, Adams-McNeill J, Hooke C, Rasco-Baggott C, Patterson-Kelly K, Gattuso JS, Manteuffel B. Three instruments to assess fatigue in children with cancer: the child, parent and staff perspectives. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:319-28.
 73. Hockenberry, J.M., Hooke, C.M., Gregurich, A.M., McCarthy, K. Carnitine Plasma Levels and Fatigue in Children/Adolescents Receiving Cisplatin, Ifosfamide, or Doxorubicin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(9): 664-9.
 74. Hockenberry-Eaton M, Hinds P, O'Neill JB, Alcoser P, Bottomley S, Kline NE et al. Developing a conceptual model for fatigue in children. *European Journal of Oncology Nursing.* 1999; 3 (1): 5-11.
 75. Hockenberry-Eaton M, Hinds PS. Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. *Sem Oncol Nurs* 2000;16(4):261-72.
 76. Hockenberry-Eaton M, Hinds SP. Fatigue in Children and Adolescents with Cancer: Evolution of a Program of Study. *Seminars in Oncology Nursing*, Vol 16, No 4 (November), 2000: pp 261-272.
 77. Índice de Katz -www.ciape.org.br/matdidatico/telma/avaliacoes_funcionais.doc (acesso em 10/05/2010).
 78. Ishikawa NM, Thuler LCS, Giglio AG, Baldotto CS da R, & Andrade CJC de, Derchain SFM. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;18:481-490.
 79. Jagger A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer.* 2008;44:175-181.
 80. Jenkins CA, Schulz M, Hanson J, Bruera E. Demographic, symptom, and medication profiles of cancer patients seen by a palliative care consult team in a tertiary referral hospital. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (3): 174-84.
 81. Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J, et al. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry.* 1992;149(7):936-43.
 82. Kaleita TA, Wellisch DK, Graham CA, et al. Pilot study of modafinil for treatment of neurobehavioral dysfunction and fatigue in adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;ASCO Meeting Abstract 1503.
 83. Kangas M, Bobbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull.* 2008 Sep;134(5):700-41.
 84. Kaplin A, Bartner S. Reciprocal communication between the nervous and immune systems: crosstalk, back-talk and motivational speeches. *International Review of Psychiatry.* 2005;17(6):439-41.
 85. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe

- extracts. *Eur J Med Res*. 2007 Mar 26;12(3):103-19.
86. Kirschbaum M. Cancer-related fatigue: a review of nursing interventions. *British Journal of Community Nursing*. 2010;15(5):214-9.
 87. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1136-9.
 88. Krupp LB, LaRocca NG, Nuir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-3.
 89. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1684-8.
 90. Lafferty WE, Downey L, McCarty RL, Standisha LJ, Patrick DL. Evaluating CAM treatment at the end of life: A review of clinical trials for massage and meditation. *Complementary Therapies in Medicine*. 2006;14:100-12.
 91. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *JNCI Monographs* 2004; 32: 40-50.
 92. Losito J, Murphy S, Thomas M. The effects of group exercise on fatigue and quality of life during cancer treatment. *Oncol Nurs Forum*. 2006 Jul;33(4):821-5.
 93. Lucía A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol*. 2003;4:616-25.
 94. MacAllister WS, Christodoulou C, Troxell R, Milazzo M, Block P, Preston TE, Bender HA, Belman A, Krupp LB Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Dec;15:1502-8.
 95. Mancini D, Benaminovitz A, Cordisco ME, Karmally W, Weinberg A. Slowed Glycogen Utilization Enhances Exercise Endurance in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(6).
 96. MARCHIONI, D.M.L.; FISBERG, R.M.; VILAR, B.S. As novas recomendações nutricionais: perspectiva histórica, usos e aplicações. *Nutrição em pauta*, (53): 34-40, 2002.
 97. Marcus SB, Strople JA, Neighbors K, Weissberg-Benchell J, Nelson SP, Limbers C, Varni JW, Alonso EM. Fatigue and health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;7:554-61.
 98. Marthaler, N.P., Visarius, T., Kupfer, A., Lauterburg, B.H. (1999) Increased Urinary losses of carnitine during ifosfamide chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 44: 170-174.
 99. Matuska K, Mathiowetz V, Finlayson M. Use and perceived effectiveness of energy conservation strategies for managing multiple sclerosis fatigue. *Am J Occup Ther*. 2007 Jan-Feb;61(1):62-9.
 100. McCabe M. Fatigue in children with long-term conditions: a evolutionary concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 2009; 65 (8): 1735-1745.
 101. Meeske K, Katz ER, Palmer SN, Burwinkle T, Varni JW. Parent proxy-reported health-related quality of life and fatigue in pediatric patients diagnosed with brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2004 Nov 1;101:2116-25.
 102. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 788-93.
 103. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1155-1166
 104. Mitchell SA, Beck SL, Hood LE, Moore K, Tanner E. Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2007;11(1):99-113.
 105. Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract*. 2001 May-Jun;9(3):119-27.
 106. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004(32):112-8.
 107. Mock V. Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6 Suppl):1699-707.
 108. Molassiotis A, Silt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2007 Dec;15(4):228-37.
 109. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matterson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002; 10: 289-98.
 110. Morrow GR, Gillies LJ, Hickok JT, et al. The positive effect of the psychostimulant modafinil on fatigue from cancer that persists after treatments is completed. *J Clin Oncol* 2005; ASCO Meeting Abstract 8012.
 111. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635-4641.
 112. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA et al. Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 2005;23:229-239.
 113. Mostert S, Kesselring J. Effects of pulsed magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11:302-5.
 114. Mota DDCF, Cruz DALM, Pimenta CAM. Fadiga: uma análise de conceito. *Acta Paul Enferm*. 2005; 18(3): 285-93.
 115. Mota DDCF, Pimenta CAM, Fitch MI. Fatigue Pictogram: an option for assessing fatigue severity and impact. *Rev Esc Enferm USP* 2009; 43(spe): 1080-1087.
 116. Mota DDCF, Pimenta CAM, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer* 2009; 17(6): 645-52.
 117. Mota DDCF, Pimenta CAM. Fadiga em pacientes com câncer avançado: conceito, avaliação e intervenção. *Rev Bras Cancer* 2002; 48 (4): 577-83.
 118. Mota DDCF, Pimenta CAM. Self-report instruments for fatigue assessment: a systematic review. *Res Theory Nurs Pract* 2006; 20(1):49-78.
 119. Mota DDCF. Fadiga em doentes com câncer colo-retal: fatores de risco e preditivos [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2008. 127 p.
 120. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:52-67.
 121. NANDA (North American Nursing Diagnosis Association). Diagnósticos de Enfermagem da NANDA: definições e classificações - 2001-2002. Trad. de Jeanne Lilliane Marlene Michel. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 115-6.
 122. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cancer-related fatigue. Jenkintown, Pennsylvania: NCCN; 2010.
 123. Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2006;56(6):617-35.
 124. Newberg AB. Religious and spiritual practices: A neurochemical perspective. In: McNamara P, editor. *Where God and science meet: the neurology of religious experience*. Westport, CT: Praeger; 2006.
 125. Olson K, Turner AR, Courneya KS, Field C, Man G, Cree M, Hanson J. Possible links between behavioral and physiological indices of tiredness, fatigue, and exhaustion in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2008; 16: 241-9.
 126. Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with their Stress - Protective Activity. *Pharmaceuticals*. 2010;3:188-224.
 127. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(3-A):669-673
 128. Peluso, G., Nicolai, R., Reda, E., Benatti, P., Barbarisi, A., Calvani, M. (2000) Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by the carnitine system. *J Cell Physiol* 182: 339-343.
 129. Pearsky AM, Brazeau GA. Clinical Pharmacology of the Dietary Supplement Creatine Monohydrate. *Pharmacol Rev*. 2001;53:161-76.
 130. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res*. 2004 Jan-Feb;24(1):303-9.
 131. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25 (4): 677-84.
 132. Popielat T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1823-9.
 133. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Loge J, Kaasa S, et al. Fatigue in palliative care patients - and EAPC approach. *Palliat Med*. 2008;22:13-32.
 134. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Dietary counseling improves patient outcomes: A prospective, randomized, controlled Trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:1431-8.
 135. Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue, and disease activity in children with established polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36:1330-6.
 136. Robustelli Della Cuna G, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo controlled, multicenter study. *Eur J*

- Câncer Clin Oncol. 1989;25:1817-1821).
137. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JF et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:243-249.
 138. Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients – Part I: Fatigue, anorexia, cachexia, nausea and vomiting. *Am Fam Physician*. 2001; 64(5): 807-14
 139. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist*. 2007; 12 (suppl 1): 22-34)
 140. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, Homsi J, LeGrand S, Davis MP. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliative Care*. 2001;18:187-192
 141. Sarna L, Brecht ML. Dimensions of symptom distress in women with advanced lung cancer: a factor analysis. *Heart Lung* 1997; 26 (1): 23-30.
 142. Schneider SM, Prince-Paul M, Allen MJ, Silverman P, Talaba D. Virtual reality as a distraction for women receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2004;1:81-8.
 143. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dmsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patient: A quantitative review. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 413-27.
 144. Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, et al. Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrospective cohort study. *Anticancer Res*. 2003 Nov-Dec;23(6D):5081-7.
 145. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*. 2002; 38(1): 27-43
 146. Seybold KS. Physiological mechanisms involved in religiosity/spirituality. *Journal of Behavioral Medicine*. 2007;30(4):303-9.
 147. Silva RZM. Avaliação da fadiga em sobreviventes de câncer infantil e correlação com sintomas depressivos, distúrbios do sono e variáveis clínicas. São Paulo, 2009. 111 p. (Mestrado) – Fundação Antônio Prudente.
 148. Speca M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: The effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosomatic Medicine*. 2000;62(5):613-22.
 149. Stähle S. Pilotstudie zur Evaluation gestaltungstherapeutischer Intervention bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Ulm, Germany: Universität Ulm; 2001.
 150. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*. 2003 Nov 1;98(9):1786-801.
 151. Stone P, Hardy J, Broadly K, Tookman AJ, Kurowska A, A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999; 79 (9/10): 1479-86.
 152. Taixiang W, Munro AJ, Guanjian L. Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD004540.
 153. Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology*. 1999;52:854-7.
 154. Thompson EA, Reilly D. The homeopathic approach to symptom control in the cancer patient: a prospective observational study. *Palliat Med*. 2002 May;16(3):227-33.
 155. Tiesinga L, Dassen TWN, Halfens RJG, DUFES and DEFS: development, reliability and validity of the dutch fatigue scale and the dutch exertion fatigue scale. *Int J Nurs Stud* 1998; 35: 115-23.
 156. Tookman AJ, Jones CL, DeWitte M, Lodge PJ. Fatigue in patients with advanced cancer: a pilot study of an intervention with infliximab. *Support Care Cancer*. 2008 Oct;16(10):1131-40.
 157. TRUMBO, P.; SCHLICKER, S.; YATES, A.A.; POOS, M. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J. Am. Diet. Assoc.*, 102(11): 1621-30, 2002.
 158. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*. 2002 Apr 1;94:2090-106.
 159. Varni JW, Burwinkle TM, Limbers CA, Szer IS. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: an analysis of OMERACT domains. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Feb 12; 5:9.
 160. Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31:2494-500
 161. Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric obesity: Feasibility, reliability and validity. *Int J Pediatr Obes*. 2009 Jul 10:1-9.
 162. Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity. *Pediatr Diabetes*. 2009 Aug;10:321-8.
 163. Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, Cassileth BR. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1731-5.
 164. Walsh D, Rybicki L. Symptom clustering in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 831-6.
 165. Walter MC, Lochmuller H, Reilich P, Klopstock T, Huber R, Hartard M, et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2000;54:1848-50.
 166. Webster K, Cella D, Yost K (2003) The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Quality Life Outcomes* 1:79. doi:10.1186/1477-7525-1-79
 167. Weinstock-Guttman B, Baierb M, Park Y, Feichtera J, Lee-Kwena P, Gallagher E, et al. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. *Acids*. 2005;73:397-404.
 168. WHO. Cancer pain relief and palliative care in children, 1998, 50-51.
 169. Workman EA, Short DD. Atypical antidepressants vs. imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 1993;54:5-12.
 170. Yee, J.D. and Berde, C.B. (1994). Dextroamphetamine or methylphenidate as adjuvants to opioid analgesia for adolescents with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 9, 122-5.
 171. Yeh, C.H, Chiang, Y.C., Lin, L., Yang, C.P., Chien, L.C., Weaver, M.A., and Chuang, H.L. Clinical factors associated with fatigue over time in paediatric oncology patients receiving chemotherapy. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 23-29.
 172. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22(1):7-11.
 173. Zhang M, Liu X, Li J, He L, Tripathy D. Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD004921.



ABCP
Associação
Brasileira
de Cuidados
Paliativos